



Couplage et validation de l'extension GeantA-DNA dans la plateforme de simulation Monte Carlo GATE pour l'irradiation de molécules d'ADN dans un environnement de grille de calcul

Quang Trung Pham

► To cite this version:

Quang Trung Pham. Couplage et validation de l'extension GeantA-DNA dans la plateforme de simulation Monte Carlo GATE pour l'irradiation de molécules d'ADN dans un environnement de grille de calcul. Autre [cond-mat.other]. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2014. Français. NNT : 2014CLF22456 . tel-01083289

HAL Id: tel-01083289

<https://theses.hal.science/tel-01083289>

Submitted on 17 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ BLAISE PASCAL

U.F.R Sciences et Technologies

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES

N° 787

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITÉ

Spécialité : Physique Corpusculaire

Par

Quang Trung PHẠM

Master de Physique Nucléaire et Applications

**Couplage et validation de l'extension Geant4-DNA dans la plateforme
de simulation Monte Carlo GATE pour l'irradiation de molécules d'ADN
dans un environnement de grille de calcul**

Soutenue publiquement le 21 mai 2014, devant la commission d'examen :

Président :	Vincent BRETON
Directeur de thèse :	Sébastien INCERTI
Co-directrice de thèse :	Lydia MAIGNE
Rapporteur :	Marie-Claude BORDAGE
Rapporteur :	David SARRUT
Examineur :	Ziad EL BITAR
Invitée :	Denise DONNARIEIX

Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord Monsieur le Professeur Alain Baldit, ancien Directeur du Laboratoire de Physique Corpusculaire de Clermont Ferrand (LPC) ; Monsieur le Professeur Alain Falvard, Directeur du LPC, pour m'avoir accueilli au sein de ce laboratoire durant trois ans afin que je puisse préparer ma thèse dans les meilleures conditions.

Je remercie tout particulièrement Monsieur Sébastien Incerti, Directeur de recherche au CNRS au Centre d'Etude Nucléaire de Bordeaux-Gradignan (CENBG) et Madame Lydia Maigne, maître de conférence à l'université Blaise Pascal, qui m'ont dirigé tout au long de ces trois années de ma thèse. Ils ont toujours été disponibles, à l'écoute de toutes mes questions. Les nombreuses discussions que nous avons eues ainsi que leurs conseils sont, pour beaucoup, dans mes résultats finaux. Enfin, leurs nombreuses relectures et corrections de cette thèse ont été très appréciables.

Mes remerciements vont également à : Monsieur Vincent Breton, Directeur de recherche au CNRS au Laboratoire de Physique Corpusculaire de Clermont Ferrand, d'avoir accepté d'être président du jury de ma soutenance ; Monsieur Ziad El Bitar, chargé de recherche au CNRS à l'Institut Pluridisciplinaire Hubert CURIE, d'avoir accepté d'examiner ma thèse ; Madame Marie-Claude Bordage, Chargée de recherche du CNRS au laboratoire Laplace de Toulouse, ainsi que Monsieur David Sarrut, Directeur de recherche au CNRS au Laboratoire CREATIS, d'avoir accepté de rapporter ma thèse, leurs remarques complémentaires ont contribué à l'amélioration de ce manuscrit.

Je remercie également Madame Denise Donnarieix, responsable du service de physique médicale du Centre Jean Perrin, qui m'a honorée d'être invitée dans ma soutenance.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux membres de l'équipe Plate-forme de Calcul pour les Sciences du Vivant – PCSV : Vincent, Lydia, Yannick, Emmanuel, Denise, David, Paul, Sébastien, Henri, Géraldine, Hélène, Blandine, Alison, Jérôme, Quentin, Aurélien, Simon... et à tous mes amis Vietnamiens pour leurs aides, leurs supports et pour ces très bons souvenirs durant mes trois années de thèse.

Enfin, mes plus profondes gratitudee sont adressées à mes parents et à ma famille pour leurs encouragements tout au long de mon cursus, et surtout, à Dr. Yann Perrot, mon meilleur ami, qui m'a beaucoup aidé dès mes premiers jours en France. Grand merci à Yann pour sa confiance, son temps, sa disponibilité, son support et à sa famille pour leur accueil chaleureux.

Sommaire

Sigles et Acronymes	6
Introduction générale	8
Chapitre I. De la dosimétrie vers la micro- et la nano-dosimétrie: une approche multi-échelles	11
I. Introduction	11
II. Effets biologiques des rayonnements ionisants	12
II.1. Les traitements de radiothérapie.....	12
II.1.a. La radiothérapie externe	12
II.1.b. L'hadronthérapie	13
II.1.c. La curiethérapie.....	14
II.1.d. La radiothérapie interne vectorisée.....	14
II.2. Effets à long terme des rayonnements sur les tissus	14
II.2.a. Effets déterministes	15
II.2.a.1. Effets précoces	15
II.2.a.2. Effets tardifs	16
II.2.a.3. Effets tératogènes	16
II.2.b. Effets stochastiques	16
II.3. Effets des rayonnements ionisants sur les cellules et l'ADN	17
II.3.a. La structure des cellules eucaryotes	17
II.3.b. La structure de l'ADN.....	18
II.3.c. Le cycle cellulaire	20
II.3.d. Les effets des rayonnements	20
II.3.d.1. Échelle de temps	20
II.3.d.2. Les effets directs	21
II.3.d.3. Les effets indirects	22
II.3.e. Lésions radio-induites	25
II.3.e.1. Dommages à l'ADN.....	25
II.3.e.2. Lésions de la cellule.....	27
II.3.f. Mécanismes de réparation des lésions de l'ADN	27
III. Microdosimétrie et nanodosimétrie	29
III.1. Microdosimétrie	29
III.1.a. Grandeurs microdosimétriques	29
III.1.b. Les compteurs proportionnels en microdosimétrie.....	30
III.1.c. Le principe du CPET-GEM.....	33
III.2. Nanodosimétrie	34
III.2.a. Intérêts de la nanodosimétrie.....	34
III.2.b. Grandeurs nanodosimétriques	35
III.2.c. Les dispositifs de mesure nanodosimétriques	35
III.2.d. Lien entre la distribution de grappes d'ionisation et la radiobiologie	37
IV. Informations radiobiologiques pour les traitements de radiothérapie.....	37
IV.1. Prédiction de la probabilité de contrôle tumoral (TCP) et de la probabilité de complication des tissus sains (NTCP)	37
IV.1.a. Le modèle linéaire-quadratique.....	38
IV.1.b. Probabilité de contrôle tumoral (TCP-Tumor Control Probability).....	38
IV.1.c. Probabilité de complication des tissus normaux (NTCP- Normal Tissue Complication Probability)	39
IV.2. L'Efficacité Biologique Relative (EBR).....	41
IV.2.a. L'utilisation de l'EBR pour le traitement des cancers	42

IV.2.b. Les modèles pour calculer l'EBR.....	42
IV.2.b.1. Le modèle d'EBR.....	42
IV.2.b.2. Le modèle de TEL.....	43
IV.2.b.3. Le modèle microdosimétrique.....	43
IV.2.b.4. Le modèle de structure de trace.....	44
V. Conclusion	44
Références :	46
 Chapitre II. Les calculs Monte-Carlo pour la physique médicale et la radiobiologie.....	 51
I. Introduction	51
II. État de l'art.....	52
II.1. Le transport des particules par technique Monte-Carlo	52
II.1.a. L'échelle macroscopique.....	52
II.1.b. L'échelle microscopique et nanoscopique.....	53
II.2. Les codes Monte-Carlo pour la physique médicale	54
II.2.a. EGS.....	54
II.2.b. MCNP.....	55
II.2.c. PENELOPE	55
II.2.d. Geant4/GATE.....	55
II.3. Les codes Monte-Carlo pour la radiobiologie	56
II.3.a. KURBUC.....	56
II.3.b. NOREC.....	56
II.3.c. PARTRAC.....	56
III. Geant4	56
III.1. La collaboration Geant4.....	56
III.2. L'architecture globale du code Geant4.....	57
III.3. L'architecture d'un code de simulation Geant4.....	58
III.4. La physique de Geant4.....	59
III.4.a. La gestion des processus et modèles physiques.....	59
III.4.b. La gestion du transport des particules	60
III.4.c. Les processus électromagnétiques	61
III.4.c.1. Les modèles « Standard »	62
III.4.c.2. Les modèles « Low Energy ».....	65
IV. Geant4-DNA	66
IV.1. Le projet Geant4-DNA.....	66
IV.2. Les processus physiques de Geant4-DNA	66
IV.2.a. Les bases des modèles physiques	66
IV.2.a.1. Définition des variables.....	66
IV.2.a.2. La théorie de Born	69
IV.2.a.3. Surface de Bethe de l'eau liquide	69
IV.2.a.4. Données disponibles.....	70
IV.2.b. Processus et modèles physiques pour les électrons.....	70
IV.2.b.1. La diffusion élastique	71
IV.2.b.2. L'excitation.....	71
IV.2.b.3. L'ionisation	72
IV.2.b.4. L'attachement.....	72
IV.2.b.5. Parcours et pouvoir d'arrêt.....	73
IV.2.c. Processus et modèles physiques pour les protons et les atomes d'hydrogène.....	73
IV.2.c.1. L'ionisation.....	73
IV.2.c.2. L'excitation	74
IV.2.c.3. Le transfert de charge.....	74

IV.2.d. Processus et modèles physiques pour les différents états de charge de l'hélium ...	75
IV.2.d.1. L'excitation.....	76
IV.2.d.2. L'ionisation	76
IV.2.d.3. Le transfert de charge.....	77
IV.2.d.4. Parcours et pouvoirs d'arrêt.....	77
IV.2.e. Les processus et modèles physiques pour les particules lourdes	77
IV.2.f. Les processus et modèles physiques pour les photons	78
IV.3. Les processus chimiques de Geant4-DNA.....	78
IV.3.a. Le principe de la simulation.....	78
IV.3.b. Des espèces moléculaires, des réactions chimiques et des paramètres	79
V. GATE: Geant4 Application for Tomographic Emission and Radiation Therapy	79
V.1. Les enjeux d'une plate-forme Monte-Carlo dédiée à la physique médicale.....	79
V.2. La structure et les caractéristiques du code	80
V.3. GATE pour la radiothérapie.....	81
Les outils pour la radiothérapie.....	81
V.3.a. La physique électromagnétique.....	81
V.3.b. Les « <i>Actors</i> ».....	81
V.3.c. La gestion des images scanner	82
V.3.d. Les techniques de réduction de variance	83
V.3.e. Le mouvement	84
VI. Conclusion	84
Références :	86
Chapitre III. Validation des modèles de physiques Geant4-DNA via GATE ...	95
I. Introduction	95
II. La gestion des listes de physiques Geant4 dans GATE	95
II.1. L'intégration des processus physiques Geant4-DNA dans GATE	98
II.1.a. Description des classes GATE pour l'appel des processus physiques Geant4-DNA.....	98
II.1.b. Exemple d'utilisation des processus physiques Geant4-DNA dans GATE.....	99
II.2. L'intégration des listes de physiques Geant4-DNA dans GATE	101
II.2.a. La construction des listes de physique Geant4	101
II.2.b. Exemple d'utilisation du constructeur de liste de physique Geant4-DNA dans GATE	103
II.3. Couplage des modèles Geant4-DNA avec les autres modèles électromagnétiques.....	104
II.3.a. Méthode de couplage des modèles physiques Geant4 dans GATE	104
II.3.b. Exemple d'utilisation.....	105
II.3.b.1. Géométrie.....	105
II.3.b.2. Définition des listes de physique.....	105
II.3.b.3. Source	106
II.3.b.4. Fichiers de sortie	106
II.3.b.5. Le tracking des particules.....	106
II.3.b.6. La visualisation.....	106
II.3.b.7. Les spectres d'énergie	107
III. Validations	108
III.1. Calcul du parcours et des pouvoirs d'arrêt.....	108
III.1.a. Cas des électrons	108
III.1.a.1. Matériels et méthodes.....	108
III.1.a.2. Résultats.....	109
III.1.b. Cas des protons	110

III.1.b.1. Matériels et méthodes	110
III.1.b.2. Résultats	111
III.2. Calcul de points kernel de dose.....	112
III.2.a. Matériels et méthodes.....	112
III.2.a.1. Définition des Dose Point Kernels (ou points kernels de dose)	112
III.2.a.2. Calcul des points kernels de dose avec GEANT4.....	113
III.2.a.3. Calcul de points kernels de dose avec GATE utilisant les processus Geant4- DNA.....	114
III.2.a.4. Calcul de points kernels de dose avec EGSnrc.....	114
III.2.b. Résultats et discussions.....	114
III.2.b.1. Comparaison entre Geant4 et EGSnrc	114
III.2.b.2. Comparaison des modèles Geant4-DNA implémentés dans Geant4 et dans GATE.....	119
IV. Tests de performance sur infrastructure distribuée.....	120
IV.1. Description de l'interface GateLab	120
IV.2. Temps de calcul.....	121
V. Conclusion	124
Références :	125
 Chapitre IV. Études microdosimétriques pour des faisceaux cliniques de radiothérapie.....	 126
I. Introduction	126
II. Modalités d'irradiation.....	126
II.1. Irradiateur PAVIRMA.....	126
II.1.a. Système X-RAD 320	126
II.1.b. Simulation du système X-RAD 320	127
II.1.c. Spectre en énergie des particules secondaires	128
II.2. Simulation de l'accélérateur linéaire VARIAN Clinac 2100C en mode électrons	129
II.2.a. La géométrie du faisceau radiothérapie	129
II.2.b. Les caractéristiques dosimétriques du faisceau	130
II.2.c. Les simulations GATE.....	132
II.2.d. Spectre en énergie des particules primaires et secondaires	133
II.3. Simulation d'un faisceau de protonthérapie IBA.....	134
II.3.a. La géométrie de la ligne de protonthérapie	134
II.3.b. Les caractéristiques dosimétriques du faisceau	134
II.3.c. Simulation GATE.....	135
II.3.d. Rendement en profondeur	136
II.3.e. Spectre en énergie	138
III. Calcul des fréquences de dépôts d'énergie à l'échelle micro et nanométrique	139
III.1. Géométrie de la sphère et des cylindres nanométriques	139
III.1.a. La fréquence de dépôt d'énergie	139
III.1.b. Simulations avec Geant4-DNA.....	139
III.2. Résultats et discussions.....	141
III.2.a. Protonthérapie	141
III.2.b. Comparaison entre les différents faisceaux	142
IV. Détermination des cassures au niveau de l'ADN.....	142
IV.1. Intégration du fichier PDB (Protein Data Bank) dans Geant4	142
IV.1.a. Le format PDB	142
IV.1.b. Description des molécules d'ADN	143
IV.1.c. L'application PDB4DNA	144

IV.1.d. Géométrie et visualisation.....	145
IV.2. Simulations Geant4-DNA utilisant les fichiers PDB	147
IV.2.a. Interactions physiques et géométrie moléculaire.....	147
IV.2.b. Description de l'algorithme de recherche de l'atome le plus proche d'un dépôt d'énergie.....	147
IV.2.c. Évaluation des cassures simple ou double brin de l'ADN	147
IV.3. Résultats et discussions	148
IV.3.a. Protons mono-énergétiques	148
IV.3.b. Electrons mono-énergétiques.....	149
IV.3.c. Faisceaux cliniques.....	151
V. Conclusions	151
Références :	153
Conclusion Générale	155
Liste des figures :	158
Liste des tableaux :	161
Liste des publications :	163

Sigles et Acronymes

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARCHADE : Advanced Resource Centre for Hadrontherapy in Europe

ATLAS : A Toroidal LHC Apparatus

BDD : Bas Débit de Dose

BEA : Binary Encounter Approximation

bp : base pair

CDB : Cassure Double Brin

CERN : Organisation Européenne pour la Recherche Nucléaire

CLHEP : Class Library for High Energy Physics

CMS : Compact Muon Solenoid

CPET : Compteur Proportionnel Équivalent Tissu

CPU : Central Processing Unit

CSB : Cassure Simple Brin

CSDA : Continuous Slowing Down Approximation

CT : Computed Tomography

DICOM : Digital Imaging and Communication in Medicine

DPK : Dose Point Kernel

DSP : Distance Source-Peau

EBR : Efficacité Biologique Relative

EADL : Evaluated Atomic Data Library

EEDL : Evaluated Electrons Data Library

EGI : European Grid Infrastructure

EGS : Electron Gamma Shower

EPDL : Evaluated Photons Data Library

ESTAR : Electron Stopping-power And Range tables

ETRAN : Electron TRANsport

GATE : Geant4 Application for Tomographic Emission

Geant : GEometry And Tracking

GEM : Gas Electron Multiplier

Gpb : Giga paire de base

HDD : Haut Débit de Dose

IAEA : International Atomic Energy Agency

IBA : Ion Beam Applications

ICRU : International Commission of Radiation and Units and Measurements

IGRT : Image Guided Radiation Therapy

LHC : Large Hadron Collider

LHCb : Large Hadron Collider beauty
LLNL : Lawrence Livermore National Laboratory
MCNP : Monte-Carlo N-Particle
MIBG : Méta-iodo-benzyl-guandine

NIST : National Institute of Standards and Technology
NTCP : Normal Tissue Complication Probability

PCSV : Plateforme de Calcul pour les Sciences du Vivant
PDB : Protein Data Bank
PARTRAC : PARTicles TRACks
PENELOPE : PENetration and Energy LOss of Positrons and Electrons

RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

SE : Storage Element
SLAC : Stanford Linear Accelerator Center
SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

TCP : Tumor Control Probability
TEL : Transfert d'Énergie Linéaire
TEMP : Tomographie par Emission Mono-Photonique
TEP : Tomographie par Émission de Positrons
TPS : Treatment Planification System

VIP : Virtual Imaging Platform

Introduction générale

Les applications des rayonnements ionisants en physique médicale vont de l'imagerie fonctionnelle, qui consiste en l'administration d'un traceur radioactif au patient permettant sa détection externe, jusqu'au traitement des patients cancéreux par différentes techniques : curiethérapie, radiothérapie, protonthérapie ou hadronthérapie. Toute l'expérience clinique en radiothérapie s'est fondée sur l'idée que l'échec ou le succès d'un traitement dépend de la maîtrise de la connaissance de la dose absorbée délivrée au cours des traitements. L'amélioration de l'estimation de la dose absorbée pour la planification des traitements est un axe capital, là où une précision de 2 % est requise. Or il est avéré que l'efficacité des traitements ne peut pas être résumée uniquement à l'étude de la balistique. La dose biologique, qui tient compte des effets biologiques des rayonnements sur les tissus, est devenue une variable d'optimisation des traitements. Cependant, des outils prédictifs sont indispensables pour évaluer ces dommages et la modélisation Monte-Carlo est l'une des méthodes les plus reconnues. L'étude des effets biologiques des rayonnements ionisants sur le vivant est nécessaire pour assurer une personnalisation des traitements, et il est indispensable de pouvoir quantifier ces effets. Par exemple, l'efficacité biologique relative (EBR) permet de mieux déterminer l'aptitude d'un rayonnement donné à provoquer un effet biologique ou une pathologie donnés et commence à être intégré dans les systèmes de planification de traitement. Cependant, il reste encore à mieux comprendre, par la modélisation et l'expérience, l'impact des rayonnements ionisants, les mécanismes des processus physiques, chimiques et biologiques au cours du temps sur le vivant à l'échelle micro et nanoscopique (ADN, nucléosome, fibre de chromatine du noyau de la cellule).

Les méthodes de simulation Monte-Carlo à l'échelle micro et nanométrique sont reconnues en radiobiologie pour calculer et estimer des dommages occasionnés aux cellules et molécules d'ADN ainsi que des taux de survie cellulaire. Les codes Monte-Carlo sont basés sur la technique dite de « *structure de trace* » permettant de simuler les interactions de la particule primaire ainsi que des particules secondaires générées à l'échelle du nanomètre. En plus d'une information spatiale concernant la distribution des événements directs sur le vivant, certains codes sont à présent capables de prendre en compte la radiolyse de l'eau pour la production, la diffusion et la réaction des radicaux libres et des espèces moléculaires. D'autres codes incluent même la modélisation d'effets biologiques.

Parmi les codes Monte-Carlo existants, Geant4 reste le seul code d'accès libre à proposer une très grande variété de particules sur une large gamme d'énergie adaptée à la radiothérapie (de 4 *MeV* à 25 *MeV* pour les électrons et de 4 *MV* à 25 *MV* pour des photons de rayonnement de freinage) et hadronthérapie (particules de centaine de *MeV*) des cancers. L'extension Geant4-DNA de Geant4 qui permet d'étendre les modèles physiques à basse énergie (jusqu'à quelques *eV*), proposera bientôt une modélisation des processus de radiolyse de l'eau pour estimer des quantités microdosimétriques qui permettront de dériver des paramètres biologiques. Cette extension devra en outre proposer les interactions des espèces chimiques avec la géométrie d'ADN.

La plateforme de simulation Monte-Carlo GATE d'accès libre est basée sur Geant4, elle est développée par la collaboration internationale OpenGATE (www.opengatecollaboration.org), ses domaines d'applications s'étendent de la modélisation

de systèmes d'imagerie (médecine nucléaire et radiologie) à la modélisation des faisceaux cliniques et précliniques en radiothérapie externe sans compter les études dosimétriques afférentes. La plateforme GATE a été élaborée pour répondre aux besoins suivants : facilité d'utilisation, proposition de concepts assez généraux pour être utilisés par l'ensemble des techniques diagnostiques et de thérapie, intégration du temps et du mouvement.

J'ai effectué ma thèse au sein de l'équipe PCSV, (Plate-forme de Calcul pour les Sciences du Vivant) au Laboratoire de Physique Corpusculaire de Clermont-Ferrand, qui utilise les deux outils de simulation Monte-Carlo Geant4/Geant4-DNA et GATE dans les domaines d'applications liés à l'imagerie SPECT, TEP, la radiothérapie, la curiethérapie et plus récemment la radiobiologie. Les codes de simulation sont déployés sur une infrastructure de grille de calcul européenne EGI (European Grid Infrastructure) de manière à réduire le temps de calcul.

Les travaux de cette thèse sont motivés par la compréhension des effets biologiques des rayonnements ionisants issus d'appareillages cliniques ou précliniques sur le vivant à l'échelle micro et nanométrique.

De manière à réaliser cet objectif, nous avons souhaité combiner les modèles physiques spécifiques à Geant4-DNA à la plateforme GATE de manière à proposer à la communauté d'utilisateurs une plateforme de simulation Monte-Carlo multi-échelles.

Pour la première fois, nous mettons en œuvre des études de radiobiologie en utilisant des faisceaux réalistes utilisés pour le traitement et l'étude du cancer comme un faisceau clinique d'électrons, de protonthérapie ou un faisceau préclinique de rayons X. Nous nous sommes intéressés aux caractéristiques microdosimétriques de ces faisceaux sur des géométries moléculaires spécifiques. Deux modèles géométriques de molécule d'ADN ont été utilisés. Le premier repose sur une représentation simplifiée utilisant des cylindres aux dimensions de fragments d'ADN (10 paires de base, un nucléosome et une fibre de chromatine). Le deuxième, plus réaliste, propose une représentation atomistique de la molécule d'ADN. Ces géométries ont été utilisées pour le calcul de la fréquence de dépôts d'énergie ou l'évaluation du nombre de cassures simple ou double brin de l'ADN.

Les simulations Monte-Carlo de ces études ont été déployées sur l'infrastructure de grille de calcul européenne pour accélérer le temps de calcul. Nous présentons dans le cadre de notre étude l'outil GateLab qui a permis de soumettre les simulations GATE/Geant4-DNA sur la grille de calcul, ainsi que des tests de performance pour évaluer l'intérêt de ce type d'architecture pour les calculs en radiobiologie.

Le premier chapitre de cette thèse dresse les enjeux des traitements des cancers par radiothérapie, les effets biologiques des rayonnements ionisants sur les tissus, les cellules et l'ADN. À l'échelle micro et nanométrique, nous avons abordé les grandeurs dosimétriques d'utilité pour la thérapie et les dispositifs de mesure de dose aux échelles micro et nanométriques. Concernant les quantités radiobiologiques d'intérêt pour les traitements de radiothérapie, nous présentons des indicateurs de la réponse biologique des tissus irradiés tels que la probabilité de contrôle tumoral (TCP), la probabilité de complication des tissus sains (NTCP) ou l'efficacité biologique relative (EBR).

Le deuxième chapitre est consacré aux outils de simulation Monte-Carlo. Tout d'abord, un état de l'art des codes Monte-Carlo pour la physique médicale et pour la radiobiologie est présenté. Parmi ces codes, les fonctionnalités spécifiques de Geant4 pour la physique médicale sont présentées. Nous avons détaillé les modèles physiques électromagnétiques les plus adaptés aux simulations en physique médicale ainsi que les modèles physiques de très basse énergie dans l'eau liquide dédiés aux applications de radiobiologie et développés dans le cadre de la collaboration Geant4-DNA. Nous avons également présenté les fonctionnalités de GATE pour la dosimétrie clinique et la radiothérapie.

Le troisième chapitre présente les vérifications des modèles physiques Geant4-DNA intégrés dans la plateforme GATE. D'abord, nous détaillons la gestion des listes de physique de Geant4 dans GATE, les méthodes principales permettant l'intégration des processus, modèles physiques de Geant4 dans GATE ainsi qu'une méthode de couplage des modèles physiques de manière à réaliser des simulations multi-échelles. Ensuite, nous avons vérifié les modèles physiques de Geant4-DNA dans GATE en calculant le parcours et le pouvoir d'arrêt des électrons et des protons dans l'eau liquide en comparant ces résultats avec les données issues des rapports ICRU 37 et 49. Enfin, nous proposons des exemples d'utilisation des modèles physiques de Geant4-DNA dans GATE.

Le quatrième chapitre de cette thèse propose une étude des dommages directs de cibles biologiques irradiées par des faisceaux cliniques et préclinique. Après avoir présenté la simulation des faisceaux de traitement, validés avec des mesures expérimentales réalisées dans l'eau, nous calculons les fréquences de dépôts d'énergie dans des cylindres aux dimensions de l'ADN, du nucléosome et de la fibre de chromatine. Enfin, nous proposons une implémentation de géométrie d'ADN originale à partir d'une description par fichier PDB (Protein Data Bank) dans Geant4 afin de corréler les positions de dépôts d'énergie direct dans l'eau liquide avec les coordonnées des paires de base de l'ADN pour prédire le nombre de cassures simple et double brin.

Chapitre I. De la dosimétrie vers la micro- et la nano-dosimétrie: une approche multi-échelles

I. Introduction

Les traitements des cancers par radiothérapie utilisent les radiations ionisantes afin de détruire les cellules cancéreuses et bloquer leur capacité à se multiplier. Ces rayonnements contribuent à une ionisation des molécules présentes dans le milieu biologique. Selon la dose reçue et le type de rayonnement, leurs effets peuvent être plus ou moins néfastes pour la santé. Pour augmenter l'efficacité des traitements par des particules ionisantes, il est nécessaire d'étudier les mécanismes fondamentaux mis en jeu et les influences des interactions de ces rayonnements sur le vivant. C'est l'un des enjeux majeurs de la radiobiologie.

La radiobiologie est l'étude des effets biologiques des rayonnements ionisants, couvrant tous les aspects physiques, chimiques, moléculaires, cellulaires, tissulaires et même réglementaires de la réponse au rayonnement. La description des phénomènes induits par l'irradiation dépend de l'intervalle de temps qui suit l'irradiation : les phénomènes sont généralement physiques, chimiques puis biologiques. Ils évoluent de l'échelle macroscopique (échelle du tissu ou de l'organe) à l'échelle microscopique (cellules, molécules) et à l'échelle nanométrique (l'ADN, le nucléosome et la chromatine). Être capable de modéliser les phénomènes mis en jeu à l'échelle nanométrique (l'ADN, le nucléosome et la chromatine dans le noyau de la cellule) reste un challenge.

Les thérapies innovantes contre le cancer proposent d'utiliser des particules dont les propriétés physiques induisent une efficacité biologique augmentée comparée aux techniques de thérapie plus conventionnelles. Afin d'optimiser ces traitements innovants chez le patient il est nécessaire de bien comprendre les processus mis en jeu lors de l'utilisation des faisceaux cliniques sur les tissus et les populations cellulaires. Les outils de prédiction des effets biologiques restent limités en clinique. En recherche, l'estimation des dommages à l'ADN par simulation Monte-Carlo reste la voie la plus développée.

Ce premier chapitre est divisé en trois parties :

- la première partie présente les différents types de traitements du cancer utilisant les rayonnements ionisants (la radiothérapie externe, l'hadronthérapie, la curiethérapie et la radiothérapie interne vectorisée) et leurs effets à long terme sur les tissus. Nous introduirons à ce niveau les effets directs et les effets indirects sur les molécules et l'ADN.

- la deuxième partie exposera l'état de l'art des dispositifs permettant la mesure de la dose à l'échelle micrométrique ainsi que la faisabilité d'une dosimétrie à l'échelle nanométrique.

- dans la troisième partie seront présentées les informations radiobiologiques utilisées pour les traitements de radiothérapie, dont la probabilité de contrôle tumoral (TCP), la probabilité de complication des tissus normaux (NTCP), l'efficacité biologique relative (EBR) et les modèles permettant de calculer cette quantité.

II. Effets biologiques des rayonnements ionisants

II.1. Les traitements de radiothérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement des cancers utilisant des rayonnements ionisants (principalement les photons, les électrons et les protons). L'énergie déposée par les radiations par unité de masse, appelée dose absorbée, détruit les cellules cancéreuses et bloque leur capacité à se multiplier, le but étant de détruire toutes les cellules tumorales et d'épargner au maximum les tissus sains périphériques.

Aujourd'hui, les techniques de radiothérapie utilisent l'imagerie pour guider en temps réel le traitement et la modulation d'intensité pour délivrer la dose absorbée de façon précise et non uniforme à la tumeur. Ces techniques sont appelées IGRT (Image Guided Radiation Therapy).

Quatre grandes techniques de radiothérapie existent : la radiothérapie externe, l'hadronthérapie, la curiethérapie et la radiothérapie interne vectorisée.

II.1.a. La radiothérapie externe

La radiothérapie externe est la technique la plus connue et la plus utilisée. Elle consiste à diriger les rayonnements produits par l'accélération d'électrons. Ces électrons peuvent être utilisés pour le traitement ou bien être dirigés sur une cible (tungstène) pour produire des photons par rayonnement de freinage. On distingue alors deux modes de traitements :

- les traitements utilisant des électrons d'énergie allant de 4 *MeV* à 25 *MeV* ;
- les traitements utilisant des photons de rayonnement de freinage allant de 4 *MV* à 25 *MV*. Classiquement, l'énergie des rayons X et des gammas pour le diagnostic et pour la thérapie est exprimée en kilovolts (*kV*) ou en mega volts (*MV*), tandis que l'énergie des électrons pour la thérapie est exprimée en mega électron volts (*MeV*).

Le choix du type et de l'énergie du rayonnement dépend de la localisation de la tumeur :

- les lésions les plus profondes sont traitées en mode photons : 6 *MV* pour le traitement du cancer du sein et du cancer de la sphère ORL et 10 à 25 *MV* pour les cancers thoraciques, abdominaux ou pelviens par exemple ;
- les électrons sont utilisés pour traiter les tumeurs superficielles : chaînes ganglionnaires, sarcomes, lits tumoraux.

Les principaux fabricants d'accélérateurs linéaires sont : Varian¹, Elekta², Siemens³ et Brainlab⁴.

¹ www.varian.com

² www.elekta.com

³ www.siemens.com

⁴ www.brainlab.com

II.1.b. L'hadronthérapie

L'hadronthérapie est une technique récente de radiothérapie qui utilise d'autres types de particules : des hadrons, notamment des protons (protonthérapie) ou des ions carbone qui sont émis par des accélérateurs spécifiques appelés cyclotrons.

Comme présenté à la Figure I-1, dans le cas des photons, la dose est à son niveau maximal en début de parcours, puis diminue de façon exponentielle. En revanche, avec les faisceaux de hadrons, la dose est à son niveau maximal en fin de parcours, c'est ce que l'on appelle le « pic de Bragg ». L'intérêt d'utiliser les hadrons est donc de pouvoir moduler la position du pic de Bragg pour déposer toute l'énergie au sein de la tumeur et d'épargner les tissus sains plus en profondeur.

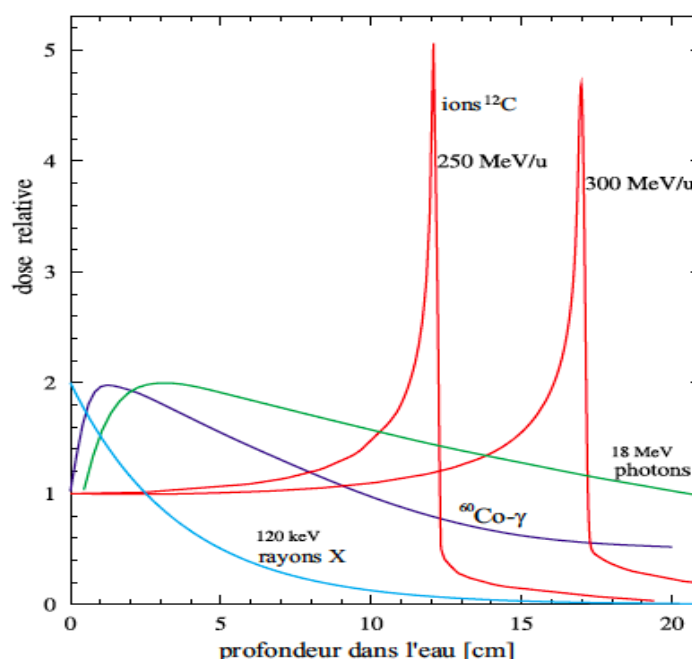


Figure I-1 : Distribution de dose en profondeur avec faisceaux cliniques de photons et d'ions Carbone (<http://www-alt.gsi.de/documents/DOC-2008-Nov-12-1.pdf>).

Leur utilisation est réservée à des tumeurs situées dans des zones de traitement très délicates comme l'œil, la moelle épinière ou la région cérébrale.

En France, il y a deux centres de protonthérapie. Au Centre de Protonthérapie de Paris-Orsay, l'énergie des protons maximale est de 230 MeV. Le faisceau peut être dégradé pour obtenir des protons jusqu'à 73 MeV. Par ailleurs, l'installation d'un bras isocentrique permet d'orienter le faisceau autour du patient selon toutes les incidences et ainsi le traitement de nouvelles localisation tumorales. Au Centre Antoine Lacassagne à Nice, l'énergie des protons maximale est de 65 MeV produit par un Cyclotron MediCyc. Actuellement deux projets sont en cours pour l'hadronthérapie : le projet ARCHADE à Caen (financé et équipé par la société IBA⁵ - et dont la mise en service est prévue en Mars 2015) et le projet ETOILE à Lyon (non encore financé).

⁵ www.iba-protontherapy.com

II.1.c. La curiethérapie

La curiethérapie, consistant à insérer une source radioactive scellée dans le patient au contact direct avec la tumeur, est une radiothérapie locale délivrée par des radioéléments généralement artificiels. Deux types de traitements existent : les traitements à haut débit de dose (HDD) pour lesquels la source est en contact restreint et contrôlé avec la tumeur, et les traitements à bas débit de dose (BDD) pour lesquels la ou les sources sont en contact permanent ou semi-permanent avec la tumeur.

Les traitements par HDD utilisent majoritairement des sources d'Iridium 192 émetteur d'électrons et de photons gamma (exemple du traitement du cancer du col de l'utérus) alors que les traitements à BDD utilisent des sources d'Iode 125, émetteur gamma de 35,5 keV (exemple du traitement du cancer de la prostate) ou des sources beta comme le Ruthénium 106 (exemple du traitement du cancer de l'œil).

II.1.d. La radiothérapie interne vectorisée

La radiothérapie interne vectorisée consiste à injecter par voie veineuse, buccale ou aérienne, un radiopharmaceutique. Un radiopharmaceutique est l'association d'un traceur spécifique des cellules cancéreuses et d'un radio-élément. Cette technique de radiothérapie est pratiquée en médecine nucléaire.

La première application a bien entendu été le traitement des cancers différenciés de la thyroïde avec l'Iode 131 (énergie maximale 606 keV correspondant à un parcours dans l'eau de 2,3 mm). Le premier agent thérapeutique utilisé a ensuite été la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) marquée à l'Iode 131, chez des patients pour qui la scintigraphie à la MIBG montrait une bonne fixation sur les lésions. Pour cette raison, la MIBG-Iode 131 a surtout été utilisée pour traiter les paragangliomes, mais son emploi est logique dans les tumeurs endocrines digestives lorsqu'elles sont fixantes en scintigraphie.

Le traitement antalgique des métastases osseuses avec le chlorure de strontium (Metastron – $^{89}\text{SrCl}_2$) ou des biphosphonates marqués au samarium 153 (Quadramet – ^{153}Sm) est une autre application validée et dont l'utilité clinique est démontrée. L'intérêt dans la prise en charge des cancers prostatiques avec métastases osseuses est bien établi, de même que dans d'autres cancers dès lors que les lésions sont fixantes en scintigraphie : cancers du sein, des bronches, voire du rein ou digestifs.

Enfin la radioimmunothérapie : les anticorps monoclonaux radiomarqués sont indéniablement une application innovante et apportant un bénéfice clinique significatif en thérapeutique oncologique. Les anticorps utilisés en clinique sont essentiellement des anticorps anti-CD20, marqués à l'Iode 131 (^{131}I -Tositumomab, Bexxar) ou à l'Yttrium 90 (90Y-ibritumomabtixetan, Zevalin).

II.2. Effets à long terme des rayonnements sur les tissus

Les rayonnements ionisants, capables de déposer assez d'énergie dans la matière qu'ils traversent pour créer des ionisations, sont potentiellement nocifs à long terme et mortels en cas de dose élevée. Les effets des rayonnements sur le vivant sont généralement classés en deux catégories : les effets déterministes et les effets stochastiques.

II.2.a. Effets déterministes

Un effet déterministe apparaît lorsque la dose reçue est supérieure à un seuil limite de rayonnements et généralement peu de temps après l'irradiation, la gravité des symptômes augmente en fonction de la dose absorbée. Si les symptômes sont souvent précoces, ils peuvent s'accompagner d'effets tardifs ou d'effets tératogènes. Les doses pour les effets déterministes sont toujours exprimées en gray ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J.kg}^{-1}$). Le seuil d'apparition de ces effets est variable et augmente avec le débit de dose et son fractionnement dans le temps. Les effets se manifestent en premier lieu au niveau des organes les plus radiosensibles.

II.2.a.1. Effets précoces

Exposition généralisée : le syndrome d'irradiation aiguë

Le syndrome d'irradiation aiguë est l'exemple caractéristique des effets déterministes ; il désigne un ensemble de symptômes potentiellement mortels qui résultent d'une exposition ponctuelle des tissus et des organes biologiques d'une partie importante du corps humain à une forte dose de rayonnements ionisants (rayons X, alpha, beta, gamma et neutrons). On a pu observer ce syndrome lors des accidents nucléaires de Tchernobyl, Fukushima, ou après les bombes atomiques (Hiroshima, Nagasaki). Pour des doses allant de 1 à 20 Gy, le syndrome se déroule en trois phases :

- une phase prodromique débute entre quelques minutes et quelques heures après l'exposition et dure quelques jours en fonction de l'intensité de l'exposition (fatigue, céphalées, nausées ou vomissements, érythème) ;
- une phase de latence dure de quelques jours à quelques semaines, le patient recouvre une partie ou la totalité de ses capacités physiques ;
- une phase aiguë dure un mois à deux ans, potentiellement mortelle, avec des problèmes hématologiques, gastro-intestinaux, respiratoires, selon la gravité de l'exposition et des organes principalement touchés.

Exposition localisée

Cela concerne le plus souvent la peau, les extrémités du corps, particulièrement les mains lors d'un contact accidentel avec une source radioactive. On peut observer principalement des symptômes cutanés, de brûlure radiologique pouvant aller jusqu'à la nécrose. Ces lésions sont très difficiles et très longues à guérir. Dans les cas de nécroses, celles-ci peuvent continuer à s'étendre longtemps après l'irradiation.

Effets sur les gonades

Les gonades sont des organes très sensibles aux rayonnements ionisants. En particulier, la spermatogenèse chez l'homme et le nombre d'ovocytes chez la femme sont particulièrement impactés. Une dose voisine de 0,15 Gy peut provoquer une stérilité temporaire, une exposition à une dose de 3,5 à 6 Gy entraîne une stérilité permanente chez l'homme. Chez la femme, pour une dose de 2,5 à 6 Gy, une stérilité permanente est provoquée.

II.2.a.2. Effets tardifs

Les effets tardifs sont distingués par deux catégories de lésions : les effets somatiques et les effets génétiques. Les effets somatiques correspondent aux dommages qui touchent l'organisme exposé à de hautes doses de rayonnements ionisants, mais n'inclut pas les cellules reproductrices. Le cancer peut se manifester par exemple plusieurs années après l'exposition aux rayonnements. Les effets génétiques correspondent aux mutations génétiques et anomalies chromosomiques causées aux cellules reproductrices suite à l'exposition à de hautes doses de rayonnements ionisants ; celles-ci peuvent être transmises à la descendance et parfois des générations plus tard.

II.2.a.3. Effets tératogènes

Les effets tératogènes sont des effets qui se produisent sur l'embryon dans le cas d'une exposition aux rayonnements ionisants après la fécondation. Le système nerveux central est plus sensible, durant l'embryogenèse et plus particulièrement du 9^{ème} au 60^{ème} jour de grossesse. Durant la période de pré-implantation, à partir de 0,1 Gy, la mortalité des embryons est plus fréquente. Les malformations sont très rares mais possibles si l'embryon survit après une exposition à forte dose. Durant l'organogenèse, après une exposition à des doses inférieures à 0,1 Gy, peu de risques apparaissent tandis qu'après une exposition à des doses supérieures à 0,2 Gy, des malformations et un retard du développement sont observés.

II.2.b. Effets stochastiques

Contrairement aux effets déterministes, les effets stochastiques n'apparaissent pas selon le principe d'une cause qui induit toujours le même effet. Ils résultent de la modification du matériel génétique induisant des cancers. La gravité de l'effet ne dépend pas de la dose. Il n'y a pas de dose seuil pour les effets stochastiques.

Les effets stochastiques ont d'abord été étudiés grâce aux données épidémiologiques issues du suivi des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, des effets sur la santé publique de la catastrophe de Tchernobyl, du suivi des travailleurs dans le domaine nucléaire.

Les données issues du suivi des survivants d'Hiroshima et Nagasaki, ont montré une relation entre le taux de leucémie et la dose estimée. Le taux de leucémie observé était de 800 cas par millions pour une dose absorbée de 13 Gy, et de cinquante par millions pour une dose de 1 Gy.

Suite à une exposition à des rayonnements ionisants, plus ou moins longue et plus ou moins énergétique, les effets stochastiques semblent induits par des lésions de la molécule d'ADN. La probabilité qu'une cellule modifiée par une mutation viable de l'ADN se cancérisse est faible, la quantification (en dose et/ou en durée) du risque réel couru par une personne exposée à des rayonnements est très limitée, mais non nulle.

II.3. Effets des rayonnements ionisants sur les cellules et l'ADN

II.3.a. La structure des cellules eucaryotes

La cellule est la plus petite unité du vivant. La cellule peut-être de deux types, soit procaryote (lorsque l'ADN est libre dans le cytoplasme), soit eucaryote (avec une organisation complexe, de nombreux organites, dont le noyau, entouré d'une membrane nucléaire). On retrouve les cellules eucaryotes chez les animaux et les végétaux.

La Figure I-2 illustre une cellule eucaryote.

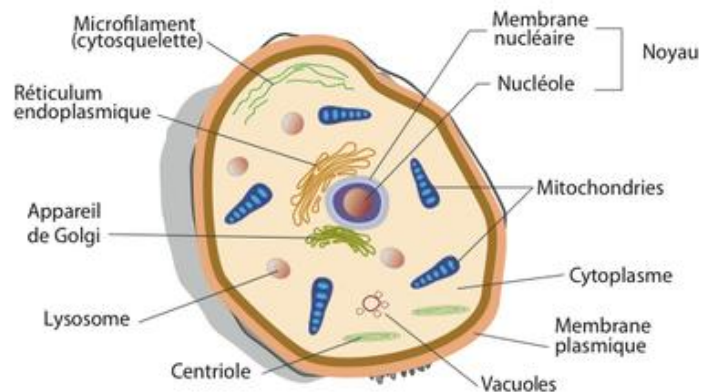


Figure I-2 : Représentation d'une cellule eucaryote contenant les éléments principaux lui permettant de fonctionner (<http://edusofad.com/www/demo/wged-scp/demo/scie1m01a1.php>).

La membrane cytoplasmique sépare l'intérieur de l'extérieur de la cellule et permet les échanges entre celle-ci et le milieu qui l'environne.

Les constituants de la cellule eucaryote sont les suivants:

- *La membrane cellulaire* : cette membrane isole et protège la cellule du milieu extérieur, elle est semi-perméable, c'est à dire qu'elle laisse passer l'eau ainsi que les ions. Les molécules plus grosses (glucides, acides aminés) font l'objet d'une sélection et peuvent passer à travers la membrane grâce à des enzymes placées dans la structure même de cette membrane.
- *Le noyau cellulaire* : délimité par sa membrane nucléaire, le noyau est un élément majeur puisqu'il est le siège de l'information génétique et protège l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) qui est un élément «décideur» de la cellule. Son diamètre varie de 10 à 20 μm . Le noyau de la cellule a pour fonctions principales de contrôler les réactions chimiques du cytoplasme (voir ci-dessous) et de stocker les informations nécessaires à la division cellulaire.
- *Le cytoplasme*: le cytoplasme est un liquide dans lequel baignent les différents organites cellulaires. Il comporte de nombreuses molécules telles que des acides aminés, des ions et du glucose.
- *La mitochondrie*: c'est l'usine à énergie de la cellule. Elle produit de l'énergie utilisable par la cellule à partir d'oxygène et des nutriments absorbés par la cellule grâce à la respiration cellulaire.

- *L'appareil de Golgi*: cet organe joue un rôle dans l'élaboration des substances produites par la cellule. Il permet la maturation des protéines.
- *Le réticulum endoplasmique (ou ergastoplasme)*: il en existe deux types; le lisse et le rugueux. Le réticulum lisse est le lieu où s'effectue la synthèse des lipides, le réticulum rugueux, lui, est le lieu de la synthèse des protéines.

La réponse d'une cellule ne dépend pas uniquement des dommages au noyau. Des études récentes montrent que plusieurs organelles (les différentes structures spécialisées contenues dans le cytoplasme et délimitées du reste de la cellule par une membrane eucaryotes) comme la membrane ou la mitochondrie sont impliquées dans la réponse des cellules aux rayonnements ionisants (Paillas *et al* 2013).

II.3.b. La structure de l'ADN

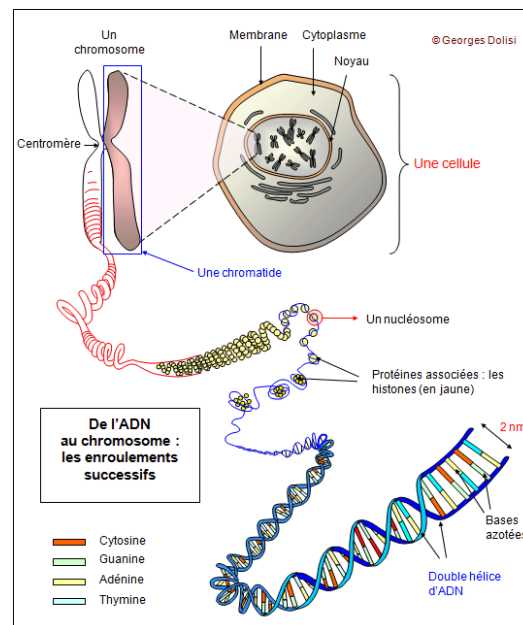


Figure I-3 : Constitution d'un chromosome de la cellule [<http://www.congopluriel.com/>].

L'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) est une macromolécule biologique, présente dans toutes les cellules vivantes ; elle renferme l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme. L'ADN porte l'information génétique et constitue le génome des êtres vivants.

La structure standard de l'ADN est une double hélice droite, composée de deux brins à structure répétitive. Les deux brins de l'ADN sont enroulés autour d'un axe commun. Chaque brin d'ADN est constitué d'une succession de nucléotides. Le nucléotide est composé de trois parties: un sucre pentose, une base azotée et un groupement phosphate. Il y a quatre nucléotides différents dans l'ADN: A (adénine), T (thymine), G (guanine), C (cytosine), du nom des bases azotées correspondantes. Ces nucléotides se regroupent par paires : A-T et G-C. Le sucre pentose est lié avec le groupe phosphate par la liaison ester. Le sucre pentose est lié avec la base azotée par la liaison N-glycosidique. Les deux brins de l'ADN sont associés par des liaisons hydrogènes entre les bases puriques (adénine et guanine) et pyrimidiques (thymine et cytosine) (voir la Figure I-4) :

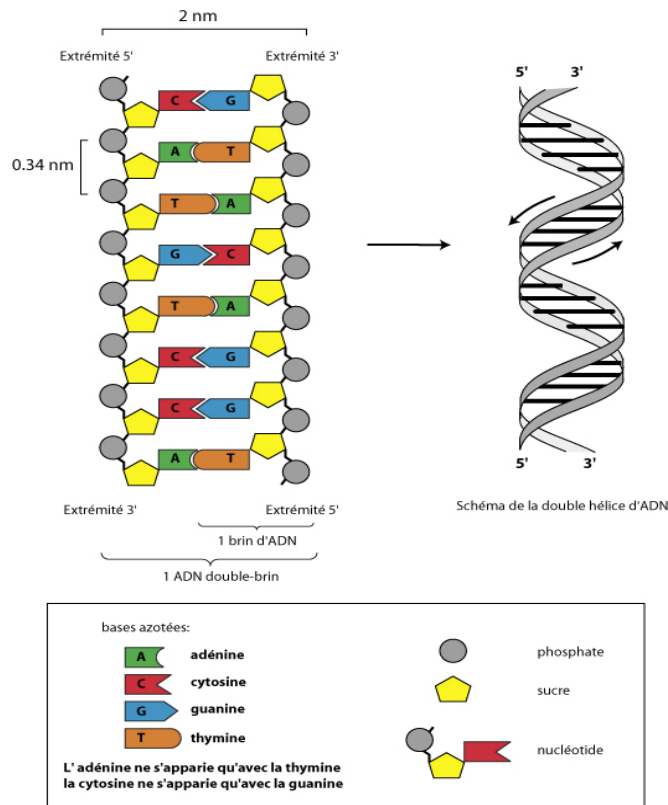


Figure I-4 : Structure chimique de l'ADN [<http://bioutils.unige.ch/>].

Un nucléosome est un complexe ADN-protéine, dans lequel l'hélice d'ADN (environ 146 paires de bases) est enroulée autour de disques protéiques octamères, un assemblage de 8 molécules histones (deux exemplaires de chacune des histones H2A, H2B, H3, H4). Avec l'addition d'histones H1, le filament nucléosomique, fibre de 10 nm est, à son tour, compacté sous forme d'une fibre de 30 nm de diamètre, constituant l'unité de base de la chromatine. La chromatine se condense sous forme de chromosomes (voir la Figure I-5).

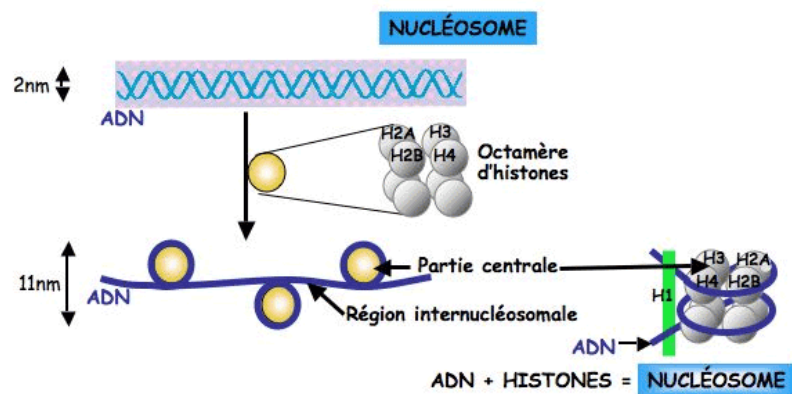


Figure I-5 : Le nucléosome est constitué de deux tours complets d'ADN enroulés autour d'un noyau d'histones octamérique [<http://www.facbio.com/>].

La Figure I-3 représente la constitution d'un chromosome présent dans le noyau cellulaire depuis la structuration en double hélice de l'ADN, la formation de nucléosomes jusqu'à la chromatide (branche de chromosome).

II.3.c. Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est l'ensemble des phases (G₁, S, G₂, M) par lesquelles une cellule mère se divise en deux cellules filles (Figure I-6). On considère que la durée du cycle est de 20 heures : (phase G₁ = 8 heures ; phase S = 6 heures ; phase G₂ = 5 heures ; phase M = 1 heures).

- Phase G₁ (grossissement) : la cellule grossit régulièrement et intensifie son métabolisme.
- Phase S (synthèse) : la cellule réplique son ADN.
- Phase G₂ (grossissement) : la cellule continue de grossir et synthétise des protéines en vue de la mitose.
- La mitose (M) : la cellule se divise en deux cellules filles. On assiste à une répartition du matériel génétique.

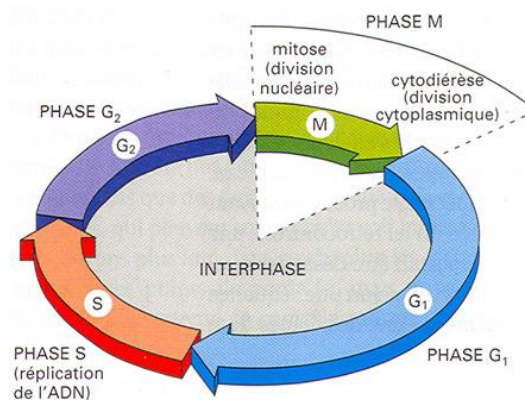


Figure I-6 : Représentation du cycle cellulaire [<http://www.humans.be/pages/biomolcycle.htm>].

Les rayonnements ionisants peuvent également perturber le déroulement du cycle cellulaire et entraîner la mort de la cellule, en sachant que la cellule est plus radiosensible en phase G₂ et en phase M.

II.3.d. Les effets des rayonnements

II.3.d.1. Échelle de temps

Après le passage d'une particule ionisante à travers le milieu biologique, plusieurs processus physiques, chimiques et biologiques sont activés. Les événements initiaux sont les ionisations et excitations des atomes ou molécules du milieu biologique au cours desquels la particule incidente dépose son énergie dans le milieu. Les interactions physiques entraînent des réactions physico-chimiques, puis des réactions chimiques et finalement des effets biologiques. On peut distinguer les phases principales d'interaction suivant l'échelle de temps ci-après (Figure I-7) :

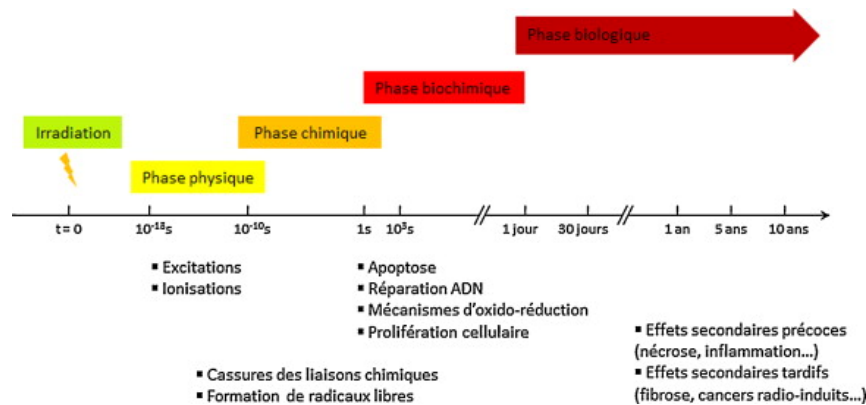


Figure I-7 : Échelle de temps des effets des rayonnements ionisants (Lacombe et al 2013).

Chacune des phases est brièvement décrite ci-après.

- Phase physique: de $t = 0$ à $t = 10^{-15}s$, elle regroupe les interactions physiques du rayonnement primaire avec la matière biologique. Les deux mécanismes physiques initiaux principaux induits par les rayonnements sur les molécules d'eau sont l'ionisation et l'excitation électronique, puis l'excitation vibrationnelle/rotationnelle, l'attachement moléculaire et la diffusion élastique.
- Phase physico-chimique: entre $10^{-15}s < t < 10^{-12}s$, les molécules ionisées et excitées ne sont pas stables. Elles se dissocient pour former des produits radicalaires tels que OH^\bullet , H^\bullet et l'électron hydraté appelé *électron aqueux* e_{aq}^- .
- Phase chimique: entre $10^{-12}s < t < 10^{-6}s$, au cours de cette phase les différentes espèces créées diffusent dans le milieu et interagissent entre elles.
- Phase biochimique: c'est la première étape biologique pendant laquelle les produits de la radiolyse de l'eau peuvent produire des lésions des biomolécules présentes en solution et entraîner leur dégradation.
- Phase biologique: de quelques secondes à plusieurs années. Au cours de cette phase, des réactions enzymatiques de réparation sont déclenchées dans la cellule et au niveau de l'ADN. Les dommages irréparables peuvent aboutir à des mutations ou à des aberrations chromosomiques et peuvent aussi induire la mort cellulaire. Pour des très faibles doses d'irradiation (inférieures à 10 mSv), les lésions ne sont pas réparées et le contrôle qualité de la cellule fonctionne en tout ou rien. Les lésions sont éliminées par la disparition des cellules, soit directement par apoptose (suicide cellulaire programmé par l'apparition d'un génome anormal), soit au moment d'une mitose ultérieure (l'anomalie génétique empêchant la division cellulaire, mais pas son fonctionnement).

Dans le contexte de ma thèse, je me suis intéressé aux trois premières phases : la phase physique, la phase physico-chimique et la phase chimique.

II.3.d.2. Les effets directs

Une schématisation très grossière peut assimiler une cellule à une solution aqueuse. En effet, l'eau représente 70 % de la masse d'une cellule humaine, elle est l'élément majeur constituant les systèmes biologiques. La particule incidente peut avoir une action

directe sur des molécules de soluté, provoquant des lésions au niveau de ces molécules. La particule va induire des ionisations ou des excitations de ces molécules et ces molécules deviendront instables. Dans ce cas on parle des effets directs.

Les molécules excitées et ionisées présentent un excédent d'énergie et sont instables. Cet excédent d'énergie peut être expulsé :

- par émission de photons (la fluorescence ou l'effet Auger) avec retour à l'état initial : lorsqu'un atome est bombardé par des rayons X ou des électrons de forte énergie, un électron est retiré d'une couche interne atomique, laissant une place vacante, qu'un électron d'une couche de plus haute énergie peut venir remplir, causant un dégagement d'énergie. Cet énergie peut causer l'émission d'un photon X (la fluorescence X) ou être absorbée par un électron qui sera éjecté de l'atome (électron Auger).
- par rupture d'une liaison de covalence et scission de la molécule en deux radicaux. La scission est plus probable par une ionisation que par une excitation car la quantité d'énergie reçue est plus grande dans le premier cas.

La rupture d'une liaison ne nécessite pas que l'événement physique initial ait porté sur un électron de cette liaison. L'énergie absorbée peut en effet migrer au sein de la molécule et la rupture se produit souvent au niveau de la liaison la plus faible.

Les données expérimentales de De Lara (DeLara *et al* 1995) et la théorie de Nikjoo (Nikjoo *et al* 2002) montrent que dans les cellules vivantes, les effets directs représentent environ de 40 % des lésions de l'ADN induites par des particules de bas transfert d'énergie linéaire (TEL), ces effets augmentent à 70 % pour les particules alpha de TEL élevé.

II.3.d.3. Les effets indirects

Le rayonnement peut avoir une action sur les molécules d'eau conduisant à la formation de radicaux chimiques très réactifs. On parle de la radiolyse de l'eau. Les dommages induits par les radicaux chimiques avec le milieu aqueux environnant sont appelés les effets indirects. Les actions interviennent principalement au cours de la phase chimique.

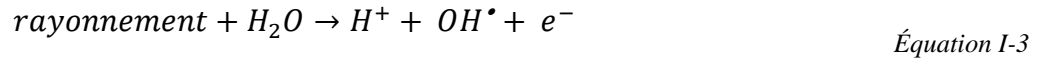
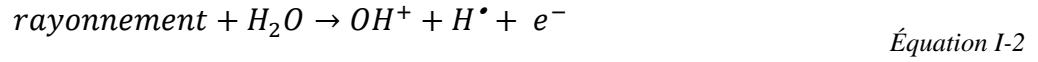
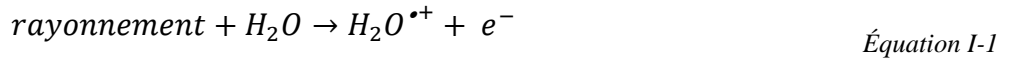
Les agressions indirectes de l'ADN pourraient jouer un rôle prédominant en contribuant de 30 à 90 % à l'induction de la mort cellulaire (Hirayama *et al* 2009).

Mécanisme de la radiolyse de l'eau (Kreipl *et al* 2009, Martin 2003)

- Étape physique ($de t = 0 \text{ à } 10^{-15} \text{ s}$) :

Lorsque de l'eau est irradiée par des rayonnements ionisants, la première étape, quelle que soit la nature du rayonnement, est l'ionisation. L'excitation directe des molécules d'eau, composées chacune de deux atomes d'hydrogène H et d'un atome d'oxygène O, est un processus mineur comparé à l'ionisation. On obtient les réactions suivantes :

Ionisation :



Excitation :

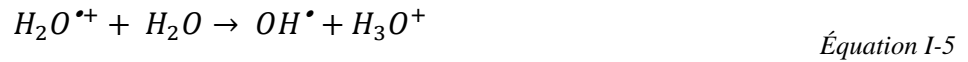


Tous les électrons (initiaux ou créés par ionisation) sont ralentis par ionisations et excitations successives jusqu'à ce qu'ils possèdent une énergie inférieure au seuil d'excitation électronique de l'eau liquide (autour de 8,2 eV). Ce sont alors des électrons de sous-excitation e_{se}^- .

- Étape physico-chimique ($entre\ 10^{-15}s < t < 10^{-12}s$) :

Après l'étape physique, les produits radiolytiques créés (H_2O^* , $H_2O^{\bullet+}$, e_{se}^-) vont se transformer en espèces plus stables. C'est la phase de décomposition radicalaire de l'eau avec la formation de radicaux hautement réactifs (OH^\bullet , H^\bullet , e_{aq}^-) aux temps inférieurs à 10^{-12} s.

Molécules ionisées :



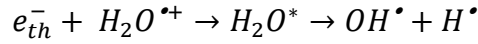
Molécules excitées :



L'électron de sous-excitation (e_{se}^-) perd son énergie progressivement par des excitations vibrationnelles et rotationnelles jusqu'à l'énergie de thermalisation (électron thermique e_{th}^- de 0,025 eV à 20°C) en des temps de l'ordre de 10^{-13} s. Il peut également subir un attachement dissociatif. L'électron thermalisé (e_{th}^-) se stabilise ensuite dans un entourage de molécules d'eau en électron hydraté ou aqueux (e_{aq}^-).



Quelques électrons thermiques ne s'échappent pas de l'attraction électrostatique de l'ion parent positif. L'électron thermique neutralise l'ion parent en donnant une molécule d'eau excitée qui se dissocie en radicaux H^\bullet , OH^\bullet :

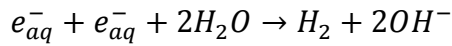


Équation I-13

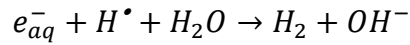
- Étape chimique (entre 10^{-12} s à 10^{-6} s) :

Les espèces radiolytiques diffusent dans la solution à partir de leur lieu de formation. Elles réagissent entre elles ou avec des solutés présents dans le milieu. Les réactions sont les suivantes :

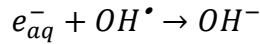
- Réaction de recombinaison (phase chimique homogène) : les radicaux locaux conduisent à la formation d'eau, d'ions OH^- et à l'apparition de produits moléculaires tels que H_2 et H_2O_2 .



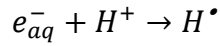
Équation I-14



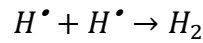
Équation I-15



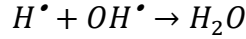
Équation I-16



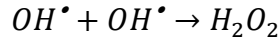
Équation I-17



Équation I-18

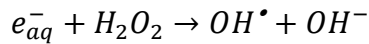


Équation I-19

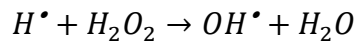


Équation I-20

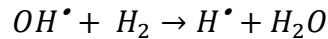
- Réactions radicaux-produits moléculaires (phase chimique hétérogène) : ces réactions concurrencent les réactions de recombinaison dès que la concentration des produits moléculaires n'est plus négligeable devant celle des radicaux formés par le rayonnement.



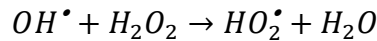
Équation I-21



Équation I-22

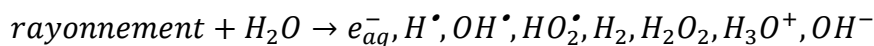


Équation I-23



Équation I-24

Au bilan, la radiolyse de l'eau peut s'écrire :



Équation I-25

Ce sont les produits primaires de la radiolyse. HO_2^\bullet est un radical formé dans la phase chimique hétérogène mais son mécanisme de formation est toujours mal établi.

II.3.e. Lésions radio-induites

Une cellule en bon fonctionnement transmet fidèlement l'information génétique à ses descendants, ce bon fonctionnement dépend du maintien de l'intégrité structurale de chaque molécule d'ADN. Tous les changements dans la séquence des nucléotides ou des altérations de structure des bases ou des sucres ou des phosphates de l'ADN peuvent interférer avec la réplication ou la transcription du génome cellulaire. Les molécules d'ADN sont les constituants principaux des chromosomes qui interviennent dans le transfert de l'information génétique aux cellules filles. Les lésions des chromosomes, ou aberrations chromosomiques, représentent un bon indice des lésions d'une population cellulaire et peuvent aider à prédire les effets d'une irradiation.

Les dommages de la cellule irradiée peuvent concerner plusieurs composants de la cellule, par exemple la membrane cellulaire, le cytoplasme, le noyau cellulaire et la molécule d'ADN.

II.3.e.1. Dommages à l'ADN

Modifications physico-chimiques de l'ADN :

Comme décrit par (Tubiana *et al* 1986) l'ADN et les molécules d'eau environnantes sont directement ionisés par la particule incidente et un électron est alors éjecté pour former des radicaux cations de l'ADN et des radicaux cations de l'eau respectivement :



Les radicaux cations de l'eau peuvent subir une déprotonation pour former un radical hydroxyle ($H_2O^{\bullet+} \rightarrow OH^\bullet + H^+$) ou transférer leur charge suivant leur position par rapport à la fibre d'ADN. Les molécules d'eau sont concernées par ce phénomène que l'on appelle l'effet quasi-direct.

Les trois espèces réactives, le radical hydroxyle (OH^\bullet) le plus agressif, l'électron aqueux et le radical hydrogène, contribuent également à endommager la fibre d'ADN. Ce sont des effets indirects sur l'ADN.

Les types de dommages par l'attaque radiolytique de l'ADN sont les mêmes que ceux provoqués par effet direct par l'intermédiaire de réactions d'hydroxylation et de déshydrogénation. Par exemple :



Les dommages induits au niveau de l'ADN sont engendrés par l'intermédiaire de ces multiples modifications chimiques.

Alors, les différents types de lésions des molécules d'ADN sont :

- les cassures de brins d'ADN, simples ou doubles ;
- les altérations des bases ;
- la destruction des sucres ;
- les pontages et formation de dimères.

Nous les décrivons ci-après.

Les cassures de brins d'ADN

Les ruptures de brins sont les lésions de l'ADN les mieux connues (cassure simple-brin ou double-brin) et sont détectables par exemple avec les techniques d'électrophorèse sur gel ou les techniques de marquage par immunofluorescence. La cassure simple brin « CSB » peut survenir au niveau de la liaison phospho-diester entre le phosphate et le sucre, ou la liaison base-désoxyribose. Si deux CSB se produisent dans un intervalle d'une dizaine de paires de bases et sur des brins opposés, elles peuvent former une cassure double brin « CDB ». Les CDB sont considérées comme les responsables majeurs de l'inactivation cellulaire. Si le nombre de cassures formées, dans un espace confiné de la molécule, augmente, ces cassures peuvent former des lésions complexes difficilement réparables par les cellules. Les mécanismes menant à la formation de cassures de brins sont les interactions directes des particules avec l'ADN ou indirectes par les radicaux libres et les espèces chimiques créées dans le milieu. Le nombre de CSB croît proportionnellement avec la dose pour une gamme de dose très étendue. L'énergie requise pour provoquer une cassure simple est de quelque eV à $20 eV$. Des études montrent qu'une dose déposée par Gy et par cellule peut induire entre 500 et 1000 CSB et 40 CDB (Goodhead 1994, Rydberg *et al* 1994, Löbrich *et al* 1994, Chatterjee and Holley 1991).

Les altérations des bases

L'attaque des radicaux libres peut partiellement détruire ou modifier chimiquement des bases, le radical OH^\bullet étant le plus réactif. L'addition du radical OH^\bullet sur la double liaison des bases pyrimidiques (cytosine, thymine) et des bases puriques (adénine, guanine) est la réaction principale (Tubiana *et al* 1986). Les bases pyrimidiques sont plus radiosensibles que les bases puriques. L'ordre de radiosensibilité décroissante est le suivant : thymine > cytosine > adénine > guanine. Pour chacune de ces bases, une vingtaine de modifications de la structure moléculaire ont été décrites et peuvent être identifiées par des méthodes chromatographiques. Les effets directs produisent également les mêmes altérations de bases mais dans des proportions différentes. Les oxydations de base peuvent être détectées ou quantifiées par l'électrophorèse ou la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse.

La destruction des sucres

Les altérations du désoxyribose sont plus rares : 0,2 à 0,3 altération des sucres pour 10 CSB (Tubiana *et al* 1986). On peut mesurer le nombre d'altérations du désoxyribose par méthodes chromatographiques. Les sucres sont oxydés, puis hydrolysés et la libération de la base s'accompagne ou non d'une cassure de la liaison phosphodiester.

Les pontages et formation de dimères

Les autres lésions possibles sont :

- les pontages dans l'hélice : pontages intrachânes (liaison entre 2 parties d'une même chaîne) ; pontages interchânes (liaison entre les 2 chaînes) ; pontages entre molécules d'ADN et protéines.
- la formation de dimères : deux bases adjacentes d'une même chaîne se lient par des liaisons de covalence. Ce type de lésion peut interrompre la réplication de l'ADN à leur niveau.

II.3.e.2. Lésions de la cellule

Aberrations chromosomiques et chromatidiques :

On peut diviser les aberrations structurales des chromosomes en 2 catégories principales selon la situation des cellules dans le cycle mitotique au moment de la production des lésions, ou de l'irradiation.

Les aberrations chromosomiques : une irradiation avant la phase de synthèse S impliquant une lésion non réparée provoquera des lésions sur les deux chromatides-filles.

Les aberrations chromatidiques : une irradiation après la phase de synthèse S, en phase G2, impliquera une anomalie sur une seule chromatide. Lorsque les cellules sont irradiées durant la phase S, le chromosome est encore incomplètement dédoublé, on observe alors un mélange d'aberrations chromosomiques et chromatidiques.

Si durant la prophase, les cellules sont exposées aux rayonnements ionisants, on peut observer des aberrations sub-chromatidiques.

Lésions de la membrane cellulaire et du cytoplasme :

On considère la membrane cellulaire comme une cible secondaire des rayonnements ionisants. Bien qu'il faille une dose de 10 Gy pour produire un effet direct sur la membrane cellulaire, les effets indirects des rayonnements peuvent induire des réponses cellulaires importantes. Ces effets indirects peuvent être inhibés par des antioxydants comme la vitamine E et la vitamine C et des enzymes comme la catalase et la glutathion peroxydase. Un rôle de la membrane est de contenir des oncoprotéines (par exemple bcl-2) qui peuvent inhiber la translocation des protéines p53 au noyau et ainsi influencer la production de céramides, la céramide étant un porteur de message important qui intervient lors de la mort par apoptose. On peut déduire que les lésions de la membrane cellulaire peuvent induire la mort de la cellule. Le cytoplasme irradié peut aussi induire des mutations. L'irradiation du cytoplasme ou de la membrane cellulaire peut causer des instabilités génomiques induisant des altérations génétiques.

II.3.f. Mécanismes de réparation des lésions de l'ADN

Le mécanisme de réparation de l'ADN (Tubiana *et al* 1986) est un ensemble de processus par lesquels une cellule élimine les radiolésions et reconstitue la structure originale de l'ADN. On peut distinguer d'une part les mécanismes de réparation fidèles (par exemple :

excision-resynthèse, transalkylation, photorestauration) qui restaurent l'ADN dans son intégrité ; d'autre part ceux qui commettent des erreurs (réparations fautives), donc augmentent la fréquence des mutations.

Excision-Resynthèse :

L'excision-resynthèse est le mécanisme de réparation majeur, survenant sur les molécules d'ADN qui ne sont pas en phase de réplication. Une lésion sur une chaîne de la molécule d'ADN est reconnue, excisée et le segment manquant est synthétisé en prenant comme modèle une chaîne complémentaire intacte (Figure I-8). Des mécanismes enzymatiques spécifiques contrôlent les différentes étapes de la réparation.

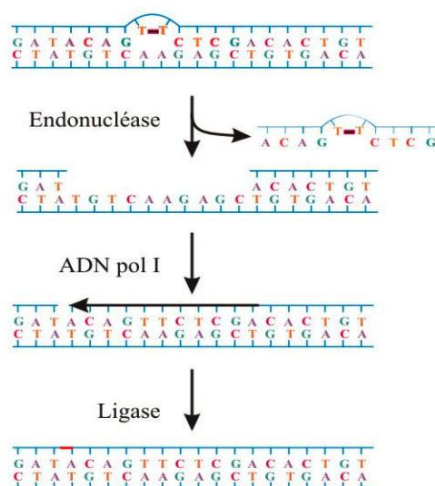


Figure I-8 : Schéma du mécanisme de réparation par excision-resynthèse (<http://biotechnologie.ac-montpellier.fr/spip.php?article76>).

Transalkylation :

Les sites alkylés sont simplement désalkylés par une alkyltransférase. In vitro, les groupes alkyls sont réduits en alcools ; in vivo, leur sort est inconnu.

Photorestauration :

Ce processus de réparation de l'ADN est dû à une enzyme, la photolyase, qui présente une grande affinité vis-à-vis des dimères de pyrimidine et rompt la liaison du dimère pour redonner deux monomères. Son action est activée par la lumière visible. Cette enzyme a pu être isolée ; sa synthèse est gouvernée par un seul gène. Il existe chez les bactéries et les levures, des mutants défectifs de cette enzyme.

Réparation SOS :

En cas de stress aigu lié à des dommages importants sur l'ADN, le système SOS intervient (Janion 2008). Les dommages s'ils sont trop importants causent un arrêt de la réplication et la mort cellulaire à plus long terme. Le système SOS va permettre de maintenir la réplication de l'ADN, les réparations s'effectuant au détriment de possibles erreurs réplcatives. Deux protéines sont importantes pour cette voie SOS. La protéine LexA qui a pour rôle de réprimer la transcription de protéines impliquées dans la réparation de l'ADN, et

la protéine RecA qui en formant des filaments nucléoprotéiques avec l'ADN simple brin ou de l'ADN possédant des cassures double brin acquiert une activité coprotéase.

Ce mécanisme de réparation a été décelé par l'étude de certains virus tels que les bactériophages, qui, irradiés par un rayonnement ultraviolet ou gamma, ne peuvent être réparés et se répliquer qu'après avoir infesté une bactérie. Si, préalablement à l'infection, la bactérie a été irradiée à faible dose de rayons X, la survie du virus est considérablement améliorée, mais le nombre de mutants chez les virus est augmenté. Cette expérience démontre que ce type de « réparation » évite la mort mais commet des erreurs.

Réparation des CDB d'ADN :

La réparation des ruptures simples est efficace et rapide dans les cellules des mammifères, elle s'effectue par excision-resynthèse. Des ruptures doubles peuvent être réparées chez les bactéries, levures et cellules de mammifères. Un mécanisme de réparation par recombinaison avec l'autre molécule d'ADN homologue est vraisemblable, mais n'a pas été prouvé dans les cellules de mammifères. D'autre part, une séquence de bases peut être manquante sur l'une et l'autre chaîne, et d'autre part il peut y avoir un manque de continuité entre les deux extrémités libres. On sait seulement qu'après rupture double, les extrémités libres peuvent se ressouder, mais on ne sait pas si la séquence initiale des bases est rétablie, ni quelle est la fréquence des réparations fautives. Il est vraisemblable que, quand les lésions sont trop étendues, elles ne sont pas réparables de façon fidèle (Tubiana *et al* 1986).

III. Microdosimétrie et nanodosimétrie

III.1. Microdosimétrie

La microdosimétrie est la discipline qui s'intéresse aux fluctuations de l'énergie déposée dans la matière à très petite échelle (micromètre) et s'intéresse à quantifier la distribution d'énergie des rayonnements ionisants à cette échelle. Elle vise à expliquer leurs implications dans les effets biologiques induits et les courbes dose-effet.

La dose est définie comme le rapport de l'énergie absorbée E divisée par la masse m :

$$D = \frac{E}{m} \quad \text{Équation I-32}$$

Du point de vue de la dosimétrie, D est la dose absorbée. Mais à l'échelle microscopique, la masse considérée devient petite, les dépôts d'énergie lors d'interactions particules/matière sont discrets, ce ratio subit des fluctuations importantes et la dose D devient une variable stochastique, les concepts de dosimétrie ne sont alors plus applicables. En microdosimétrie, on utilise les grandeurs telles que la distribution d'énergie spécifique z et d'énergie linéale y qui sont présentées dans le paragraphe suivant.

III.1.a. Grandeurs microdosimétriques

La quantité d'énergie déposée dépend du choix du volume biologique considéré. En 1968, Rossi a introduit deux quantités stochastiques : l'énergie spécifique z et l'énergie linéale y (Rossi 1968, 1970, Kellerer and Chmelevsky 1975). L'énergie spécifique z est définie comme le rapport :

$$z = \frac{\varepsilon}{m} \text{ (en Gy)} \quad \text{Équation I-33}$$

où ε est l'énergie impartie au milieu dans un élément de volume de masse m . Lorsque m diminue, les valeurs de z se mettent à fluctuer, les valeurs obtenues se situent alors dans la partie hachurée (Figure I-9). Si m est très petit, ou bien que le rayonnement ne touche pas le volume cible alors z est proche de zéro. Si le rayonnement interagit dans une petite masse m alors z devient très grand.

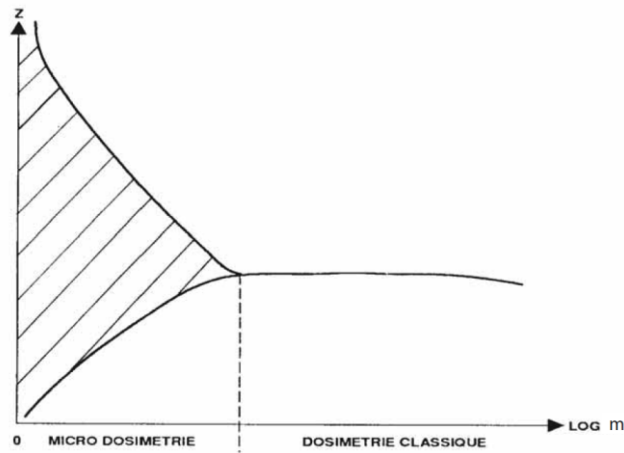


Figure I-9 : Détermination des domaines microdosimétriques et dosimétriques en fonction de la masse m du volume considéré (Blanc 1990).

L'énergie linéale y est définie comme le rapport :

$$y = \frac{\varepsilon}{\bar{l}} \text{ (en } \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}) \quad \text{Équation I-34}$$

où : \bar{l} est égale à la longueur moyenne de la corde dans le volume considéré. La distribution de l'énergie linéale est la grandeur mesurée par les dispositifs expérimentaux actuels (voir paragraphe III.1.b et III.1.c de ce chapitre).

Pour une forme géométrique de volume V et de surface S , on connaît la formule pour calculer la longueur moyenne de la corde \bar{l} :

$$\bar{l} = \frac{4V}{S} \quad \text{Équation I-35}$$

Par exemple, pour un volume sphérique de diamètre d et une distribution isotrope et uniforme de la corde dans la sphère, on a :

$$\bar{l} = \frac{2}{3}d \quad \text{Équation I-36}$$

III.1.b. Les compteurs proportionnels en microdosimétrie

La distribution en énergie linéique peut-être déterminée à partir de compteurs microdosimétriques (ICRU-36 1983). Le compteur proportionnel équivalent tissu (CPET) est un système de microdosimétrie automatique. Il est fondé sur le principe du compteur proportionnel. Chaque CPET est constitué deux composants principaux, le spectromètre et le

détecteur. L'unité du spectromètre contient un ordinateur performant qui permet d'analyser des données telles que le nombre d'ionisations en temps réel, et de calculer la dose totale, la dose équivalente totale (produit de la dose absorbée moyenne pour l'organe ou le tissu par le facteur de pondération pour le rayonnement) et la fonction de transfert d'énergie linéique (TEL). L'unité de détection est attachée directement à la carte d'analyse multicanal dans le spectromètre.

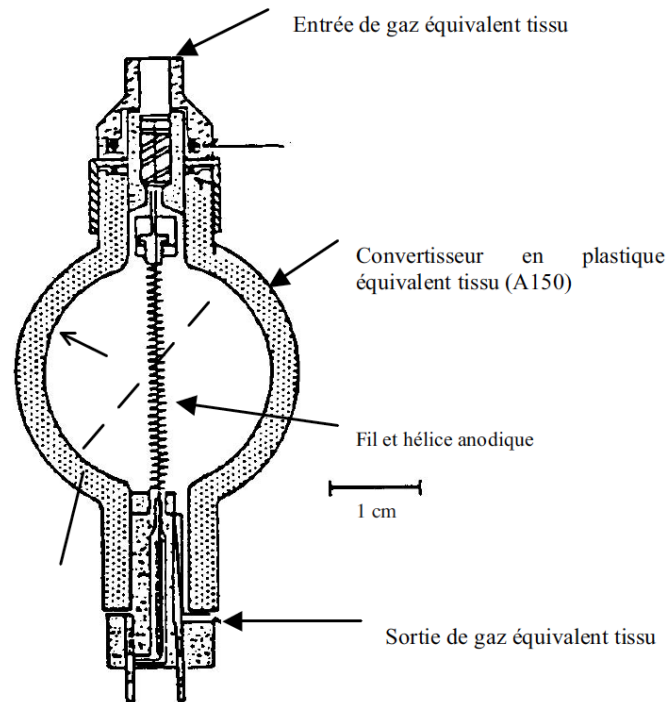


Figure I-10 : Structure détaillée d'un compteur proportionnel de type « Rossi ». La forme sphérique du volume sensible requise pour la simulation de sites biologiques conduit à la distorsion du champ électrique près des extrémités du fil central. Cette asymétrie est corrigée par l'ajout d'une hélice concentrique à l'anode et maintenue à un potentiel intermédiaire (Rossi 1968).

Le principe consiste à simuler une sphère microscopique de tissu, de masse volumique ρ_t , de diamètre d_t , par une cavité de gaz, de diamètre d_g beaucoup plus grand et de masse volumique ρ_g beaucoup plus faible. C'est pourquoi les CPETs sont constitués d'une petite cavité sphérique remplie de gaz à basse pression, de quelques Torr jusqu'à quelques dizaines de Torr. Ses parois sont composées d'un plastique équivalent tissu. L'un des premiers compteurs microdosimétriques de type « Rossi » est présenté sur la Figure I-10. On considère que la perte moyenne d'énergie δE , de la particule chargée traversant le volume de gaz est égale à celle dans le volume tissulaire (Figure I-11 et Équation I-37).

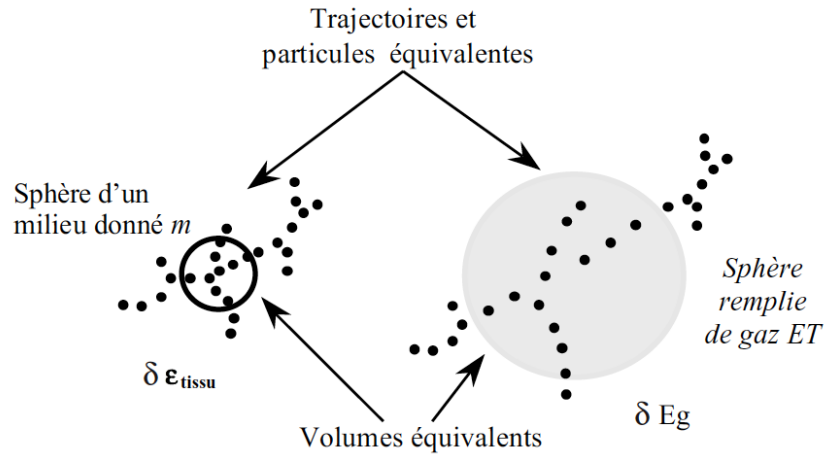


Figure I-11 : Principe de la microdosimétrie. Les compteurs proportionnels équivalents tissu (CPET) simulent un site microscopique de tissu par une cavité gazeuse remplie de gaz à basse pression.

$$\delta E_t = \left[\frac{S}{\rho} \right]_t \cdot \rho_t \cdot d_t = \left[\frac{S}{\rho} \right]_g \cdot \rho_g \cdot d_g = \delta E_g \quad \text{Équation I-37}$$

où $\frac{S}{\rho}$ est le pouvoir d'arrêt massique de la particule (Métivier 2012).

Les compteurs proportionnels équivalents tissus simulent des volumes de l'ordre du micromètre-cube.

La Table I-1 donne la composition (pourcentage massique) pour différents tissus, avec notamment les matériaux équivalents tissu (utilisés pour la paroi des détecteurs ou les fantômes) et les gaz équivalents tissu (ICRU-44 1989).

Milieu	H	C	N	O	Autres composants
Muscle ICRU	10,2	12,3	3,5	72,9	1,1
Os ICRU	6,4	27,8	2,7	41,0	22,1
Tissus gras sous-cutanés	11,7	64,4	0,8	22,8	0,3
A-150 équivalent tissu plastique	10,1	77,7	3,5	5,2	3,5
Plexiglas	8,0	60,0	-	32,0	-
Polystyrène	7,7	92,3	-	-	-
Gaz équivalent tissu (propane)	10,3	56,9	3,5	29,3	-
Gaz équivalent Tissu (méthane)	10,2	45,6	3,5	40,7	-

Table I-1 : Composition (pourcentage massique) pour différents tissus, matériaux équivalents tissu (utilisés pour la paroi des détecteurs et les fantômes) et gaz équivalents tissu (ICRU-44 1989). A-150 plastique équivalent tissu (Shonka et al 1958), gaz équivalent tissu (méthane) (Rossi and Failla 1956), gaz équivalent tissu (propane) (Srdoč 1970).

Il y a deux tendances qui favorisent le développement des CPETs. La première vient de l'utilisation croissante des faisceaux de protons, ce qui a stimulé le développement des nouvelles mesures microdosimétriques pour préciser la qualité de traitement utilisant ces faisceaux. Mais actuellement, la taille des CPETs disponibles (diamètre de cavité de quelques centimètres) rend difficile leur utilisation du fait de l'empilement des signaux électroniques. Une réduction de la taille de la cavité du compteur pourrait réduire les effets d'empilement. La deuxième tendance est un intérêt croissant pour l'étude des effets des rayonnements à l'échelle cellulaire ou moléculaire (ADN) impliquant une mesure précise des dépôts d'énergie à ces échelles. Actuellement, les CPETs ne peuvent pas fonctionner facilement avec des pressions de gaz assez basses pour simuler quelques dizaines de nanomètres.

Ces dernières années, quelques groupes ont développé divers types de mini CPETs. Kliauga (Kliauga 1990) a mesuré la distribution d'un seul événement avec une mini-CPET de 0,5 mm de diamètre. Les parois du compteur proportionnel cylindrique étaient constituées de plastique équivalent tissu. La cavité était remplie par du gaz propane équivalent tissu ; la plus petite taille de tissu alors simulée était de 5 nm, obtenue avec une pression de gaz de 0,56 kPa. Burmeister et al (Burmeister *et al* 2002) ont développé un système de mini CPETs, constitué de deux volumes cylindriques de 12,3 et 2,56 mm³. Les parois de ces détecteurs étaient de 2 mm d'épaisseur et constituées de plastique équivalent tissu (Burmeister *et al* 2000). Du gaz propane équivalent tissu a été utilisé pour une dosimétrie possible de 0,5 à 4 µm. La construction de cavités plus petites est difficile et coûteuse avec une difficulté accrue pour augmenter la sensibilité des compteurs. Farahmand et al (Farahmand *et al* 2004) ont développé un nouveau type de CPET qui est basé sur un multiplicateur d'électrons à gaz GEM « Gas Electron Multiplier » (Sauli 1997).

III.1.c. Le principe du CPET-GEM

Farahmand (Farahmand *et al* 2003) a décrit un nouveau type de CPET-GEM, montré sur la Figure I-12, qui fonctionne sur le principe du compteur proportionnel. La cathode, l'isolateur et le gaz sont des matériaux équivalents au tissu. Le volume sensible (SV) est le volume à l'intérieur de l'isolateur. Le GEM avec l'amplification de gaz à l'intérieur des trous et les anodes pixellisées sont indiqués. Les éléments constitutifs sont les suivants :

- anodes pixellisées : 250 µm d'épaisseur de Rexolite avec 17 µm de cuivre ; neuf pixels de 2,1 mm de diamètre avec une hauteur de 4 mm et deux pixels carrés de 9 × 9 mm².
- isolateur : 250 µm d'épaisseur d'entretoise isolante de Rexolite entre les anodes et le GEM avec 7 trous de 1,8 mm, un de 1 mm, un de 0,5 mm de diamètre et 4 mm d'hauteur et deux ouvertures carrées de 7 × 7 mm².
- GEM : avec une zone active de 5 × 5 cm² qui se compose d'un film de Kapton de 50 µm métallisé par 5 µm de cuivre sur les deux côtés. Une matrice hexagonale de trous de 80 µm de diamètre et une distance de pas de 140 µm a été réalisée dans ce film.
- Volume sensible : 1,6 mm d'épaisseur de Rexolite avec 5 trous de 1,8 mm, un de 1 mm, un de 0,5 mm de diamètre et 4 mm de hauteur et 2 ouvertures carrées de 7 × 7 mm².

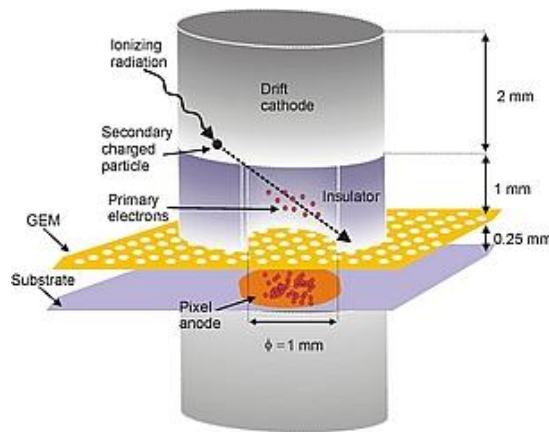


Figure I-12 : Le principe du compteur qui mesure les dépôts d'énergie dans un petit volume qui simule un volume de la cible de dimension nanométrique. Les électrons primaires sont multipliés par un GEM (multiplicateur d'électrons à gaz) (Farahmand *et al* 2004).

Toutes ces couches sont prises en sandwich entre deux couches de matériel plastique équivalent tissu, constituant les parois du compteur. La couche supérieure fonctionne comme la cathode de dérive. Ces parois ont une épaisseur de 2,5 mm au niveau de la position des volumes sensibles. Les dimensions du volume sensible sont de 1,8 mm de diamètre et de 1,8 mm de hauteur.

Farahmand (Farahmand *et al* 2004) a mesuré la réponse microscopique de ce nouveau compteur CPET-GEM avec une source de neutrons de 14 MeV et une source radioactive de Californium-252. Le spectre a été comparé avec le spectre microscopique mesuré avec les compteurs CPET classiques, un excellent accord a été trouvé. Le CPET-GEM est une bonne alternative pour effectuer les mesures microscopiques.

III.2. Nanodosimétrie

III.2.a. Intérêts de la nanodosimétrie

Après les publications de Goodhead et Thacker (Goodhead and Thacker 1977), Cox (Cox *et al* 1977) et Goodhead (Goodhead 1977) sur les effets biologiques des rayons X, il était devenu évident que la taille des volumes cibles les plus performantes pour la détection en radiobiologie sont de l'ordre de quelques nanomètres au lieu de quelques micromètres. Aujourd'hui, il est généralement admis que les dommages au niveau des gènes ou des cellules par les rayonnements ionisants commencent avec les dommages des segments de l'ADN. Brenner et Ward (Brenner and Ward 1992) ont conclu que les rendements de grappes d'ionisations dans des sites de 2 – 3 nm de dimension, sont bien corrélés avec les rendements de cassures double brin (CDB) observés. Les principaux objectifs de la nanodosimétrie sont les suivants :

(1) élaborer des procédures expérimentales qui peuvent être appliquées à la mesure de la fréquence de distribution de grappes d'ionisations produites par les interactions des particules primaires et de ses secondaires dans des volumes de dimensions équivalentes aux segments d'ADN, aux nucléosomes et aux fibres de chromatine.

(2) établir la relation entre les quantités nanodosimétriques et les effets radiobiologiques (Grosswendt 2004), (Grosswendt 2006).

De grand progrès ont été réalisés depuis 1995 en ce qui concerne l'amélioration de la technique de mesure (Pszona *et al* 2000), (De Nardo *et al* 2002c) et (Garty *et al* 2002b) et en particulier, également en ce qui concerne la compréhension générale de la formation de la taille de grappes d'ionisations.

III.2.b. Grandeurs nanodosimétriques

Dans les études sur l'ADN, la dimension du volume cible considéré est comprise entre 1 et 10 nm. La grappe, qui représente un groupe spatialement corrélé d'ionisations, a été utilisée pour étudier le nombre de cassures sur des brins de l'ADN par des particules chargées (Grosswendt 2004), (Garty *et al* 2010), (Rabus and Nettelbeck 2011), (Nettelbeck and Rabus 2011).

La distribution de la probabilité $P_v(Q; d)$ est la probabilité qu'il y ait exactement v ionisations produites dans un volume cylindrique de diamètre D et de hauteur h par une seule particule primaire, de qualité de rayonnement Q (type de particule, énergie...), en passant à une distance d du volume suivant son axe principal (Figure I-13).

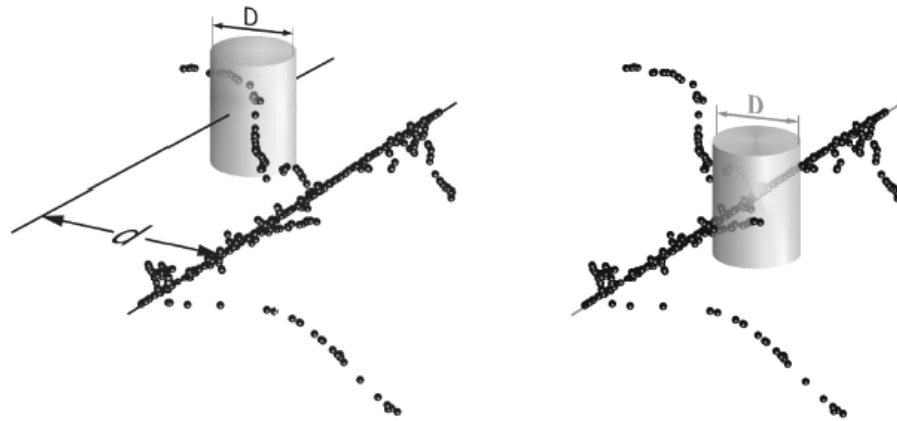


Figure I-13 : Formation d'une grappe d'ionisation par une particule primaire passant près du volume cylindrique de la cible, de diamètre D : à gauche à une distance d de l'axe principal du cylindre ; à droite, à la distance $d = 0$ (De Nardo *et al* 2002c).

Le nombre d'ionisations qui est produit par une particule primaire (y compris ses électrons secondaires) à l'intérieur du volume cible est appelé « taille de grappe v ». La distribution de la probabilité $P_v(Q; d)$ par rapport à la formation de la taille de grappe v décrit donc la nature stochastique de la structure de trace dans le volume de la cible.

La fréquence cumulée, $F_k(Q; d)$ pour une taille de cluster $v \geq k$ (Grosswendt 2004), est donnée par la relation :

$$F_k(Q; d) = \sum_{v=k}^{\infty} P_v(Q; d) \text{ pour } k = 1, 2, 3 \dots \quad \text{Équation I-38}$$

III.2.c. Les dispositifs de mesure nanodosimétriques

La Figure I-14 montre le principe qui peut être appliqué pour mesurer la distribution de grappes d'ionisation dans les volumes cibles de dimension cellulaire et sub-cellulaire

(Shchemelinin *et al* 1996, 1999, 2002, Garty *et al* 2002b, 2002a, Pszona *et al* 2000, Grosswendt and Pszona 2002, Bantsar *et al* 2004, De Nardo *et al* 2002a, 2002b).

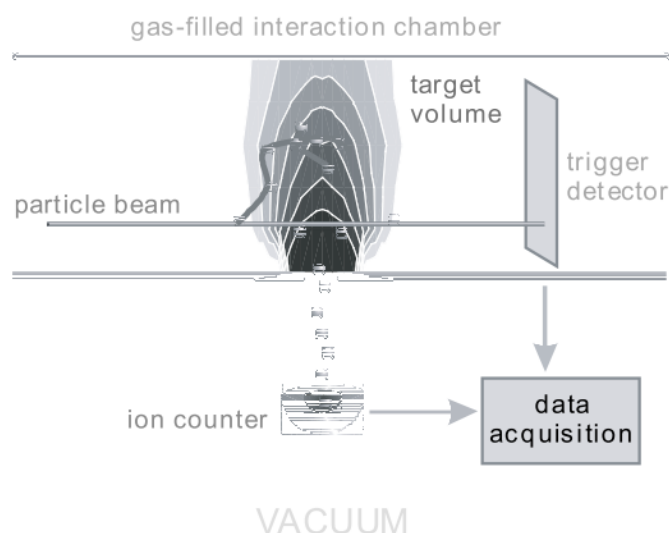


Figure I-14 : Schéma d'un dispositif de comptage d'ions qui peut être appliqué pour déterminer la distribution de grappes d'ionisation (Grosswendt 2005).

Ce principe de mesure pour la nanodosimétrie repose sur celui de la microdosimétrie expérimentale. Un volume de mesure est rempli de gaz, son rapport de masse par unité de surface doit être égal à celui de la cible simulée d'eau liquide ou à celui de la cible biologique cellulaire. Par exemple, afin de simuler un volume cylindrique d'eau liquide (2 nm de diamètre) en volume gazeux (1 mm de diamètre), la densité du gaz doit être de $2 \mu\text{g cm}^{-3}$, correspondant à une pression de gaz de l'ordre de 1 mbar.

Actuellement, il existe quatre dispositifs de mesure différents qui sont basés sur ce principe.

Le premier dispositif est le nanodosimètre qui est développé par le *Weizmann Institute of Science* (Israël) pour mesurer la fréquence de grappes d'ionisation pour les ions légers, comme détaillé par Garty *et al.* (Garty *et al* 2002b). La particule traverse un volume de détection contenant du propane. Les ions induits dans le volume de détection sont extraits et détectés par un compteur d'ions. Les données d'acquisition sont enregistrées et traitées pour déterminer la fréquence de la taille des grappes d'ionisation.

Le deuxième dispositif pour mesurer la fréquence de grappes d'ionisation est le nanodosimètre de Schulte *et al.* (Schulte *et al* 2006), ce nanodosimètre est basé sur celui de Garty *et al.* (Garty *et al* 2002b), mais utilise un déclencheur sensible à la position. Grâce à cette extension, ce détecteur est capable de déterminer la taille de grappe d'ionisation par des ions légers, en fonction de la position du faisceau.

Le troisième nanodosimètre est le Jet Counter de Pszona (Pszona *et al* 2000), développé au *Soltan Institute for Nuclear Studies* (Pologne). Une cavité de gaz simule un volume nanométrique. Une impulsion de gaz dans une chambre d'ionisation conduit à un jet pulsé de molécules de gaz. Les ions induits par les particules primaires dans la cavité de gaz sont extraits et détectés par un compteur d'ions. Le Jet Counter a été utilisé avec succès pour

les particules alphas, mais il peut également être utilisé pour mesurer la distribution de la taille de grappes d'ionisation pour les électrons monoénergétiques de faible énergie (de 50 eV à 5 keV), l'énergie la plus faible pour un bon fonctionnement étant de 300 eV.

Le quatrième dispositif de mesure est le compteur nanodosimétrique de traces de De Nardo et al. (De Nardo *et al* 2002c) qui est développé au *Laboratori Nazionali di Legnaro (Padoue – Italie)*. Il est basé sur le principe de la détection et du comptage d'électrons à très faible pression de gaz. Ce compteur de traces a été utilisé avec succès pour des particules alphas, et des électrons émis latéralement par le faisceau de particules alpha (Grosswendt 2005).

III.2.d. Lien entre la distribution de grappes d'ionisation et la radiobiologie

Du point de vue de la radiobiologie, si la cible aux dimensions nanométriques est équivalente à l'ADN (de 1 nm à 10 nm), deux hypothèses peuvent être émises :

1- La probabilité $P_v(Q; d)$ de créer une grappe de taille $v = 1$ est proportionnelle à la probabilité de CSB (cassure simple brin) de l'ADN (une ionisation est nécessaire pour créer une CSB).

2- La fréquence $F_k(Q; d) = \sum_{v=k}^{\infty} P_v(Q; d)$ de créer une grappe de taille $v \geq 2$ est proportionnelle à la probabilité de CDB (cassure double brin) de l'ADN (au moins deux ionisations sont nécessaires pour créer une cassure double brin).

Ces deux hypothèses ont été vérifiées par Grosswendt (Grosswendt 2004, 2005, 2006). Pour étudier la taille de grappe v et la fréquence $F_k(Q; d)$ pour une qualité de rayonnement Q , la distribution de la probabilité $P_v(Q; d)$ doit être déterminée pour des cylindres d'eau liquide de dimensions 2,2 – 2,4 nm de diamètre et 3,4 nm de hauteur pour représenter dix paires de base, et de 6 nm de diamètre et de 10 nm de hauteur pour la dimension d'un nucléosome (Lazarakis *et al* 2012).

Ces grandeurs physiques et biologiques à l'échelle micro et nanométriques seront utilisées pour la planification de traitement de cancer. La partie suivante présentera les notions relatives aux informations radiobiologiques liés aux traitements de radiothérapie.

IV. Informations radiobiologiques pour les traitements de radiothérapie

IV.1. Prédiction de la probabilité de contrôle tumoral (TCP) et de la probabilité de complication des tissus sains (NTCP)

Le développement des systèmes de planification de traitement modernes s'est focalisé dans un premier temps sur l'augmentation de la précision et de la vitesse de calcul de la dose. Avec l'arrivée des nouvelles techniques de traitement qui augmentent l'effet biologique des irradiations, la modélisation biologique des effets des rayonnements prend de plus en plus d'importance. Les modèles prédictifs généraux tels que la Probabilité de Contrôle Tumoral (TCP, Tumor Control Probability) et la Probabilité de Complication des Tissus Normaux (NTCP, Normal Tissue Complication Probability) ont longtemps été utilisés pour évaluer la planification de traitement. Le TCP estime le taux de survie des cellules cancéreuses. Le NTCP est capable d'estimer l'impact de la distribution de dose sur les tissus sains.

IV.1.a. Le modèle linéaire-quadratique

La radiosensibilité des cellules saines ou d'origine tumorale est déterminée par les courbes de survie après irradiation, le plus souvent par la méthode de clonage *in vitro*. Les courbes permettent de définir une équation mathématique (modèle) donnant la proportion de cellules survivantes après irradiation. Le modèle mathématique le plus utilisé pour ajuster les courbes de survie de cellules de mammifères est le modèle linéaire quadratique proposé par Kellerer et Rossi en 1978 (Kellerer and Rossi 1978), d'équation :

$$S = e^{(-\alpha D - \beta D^2)} \quad \text{Équation I-39}$$

où : S est la fraction de survie, D est la dose absorbée totale considérée (Gy), α est le coefficient linéaire de la courbe de survie et exprime le nombre moyen d'événements létaux par cellule à 1 Gy, β est le coefficient quadratique de la courbe de survie qui exprime le nombre de cellules tuées par 1 Gy².

Le rapport α/β est la probabilité relative d'induction de lésions directement létales et sub-létales. La valeur du rapport α/β correspond à la dose (en Gy) pour laquelle les mortalités sont dues en parts égales à des dommages directement létaux et à l'accumulation de dommages sub-létaux. On rappelle la définition d'une lésion sub-létale : il s'agit d'une lésion produite dans une cellule irradiée, qui par elle-même ne provoque pas la mort cellulaire, mais peut entraîner celle-ci lorsqu'elle est associée à d'autres lésions de ce type.

IV.1.b. Probabilité de contrôle tumoral (TCP-Tumor Control Probability)

Une population de cellules tumorales irradiées à une dose donnée suit la formule de Poisson pour la TCP. La probabilité de survie de la cellule (S), à la fin du traitement, est plus petite que 1 dans la région d'intérêt. N_0 étant le nombre de cellules initiales, on en déduit que ($S \times N_0$) est le nombre moyen de cellules survivantes à la fin du traitement. Si on connaît S , la probabilité de guérison pour un groupe de tumeurs est donné par (Kulik *et al* 2002) :

$$TCP = (1 - S)^{N_0} \quad \text{Équation I-40}$$

En appliquant le modèle linéaire-quadratique et une variable S inférieure à 1 dans la région d'intérêt, la valeur du TCP devient :

$$TCP = \exp(-N_0 \cdot \exp(-\alpha \cdot D - \beta \cdot D^2)) \quad \text{Équation I-41}$$

L'Équation I-41 est une relation très simple convertissant la signification statistique de la survie cellulaire en probabilité de stérilisation, et peut se matérialiser sous la forme de courbe TCP en fonction de la dose, comme représenté dans la Figure I-15.

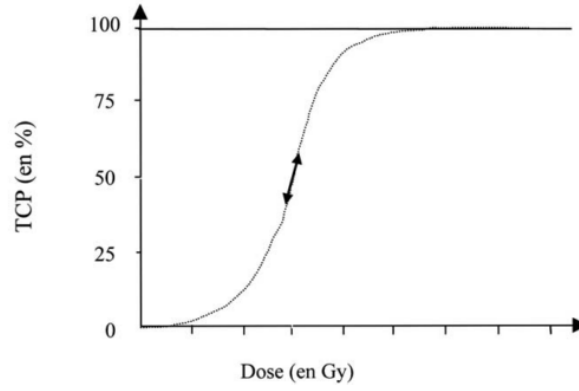


Figure I-15 : Courbe de l'évolution du TCP en fonction de la dose (Kulik et al 2002).

IV.1.c. Probabilité de complication des tissus normaux (NTCP- Normal Tissue Complication Probability)

Le modèle de Lyman (Lyman 1985, Kutcher and Burman 1989) a été conçu pour décrire les probabilités de complication complète ou partielle des organes à risque suite à une irradiation uniforme. Ce modèle est le plus couramment utilisé. Selon ce modèle, la valeur de *NTCP* est calculée en utilisant l'équation suivante :

$$NTCP(D, D_{50}, m) = 1/\sqrt{2\pi} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{x^2}{2}} dx \quad \text{Équation I-42}$$

$$t = \frac{(D_{eff} - TD_{50})}{mTD_{50}} \quad \text{Équation I-43}$$

$$D_{eff} = \left(\sum_i v_i D_i^{1/n} \right)^n \quad \text{Équation I-44}$$

où : D_{eff} est la dose absorbée qui, délivrée uniformément sur tout le volume, conduit au même *NTCP* que la distribution de dose actuelle, TD_{50} est la dose absorbée uniforme délivrée à tout l'organe qui conduira à un risque de complication de 50 %, m est un paramètre pour contrôler la pente de la relation dose-réponse, n est le paramètre d'effet de volume, v_i est une fraction du volume de l'organe qui reçoit une dose absorbée D_i .

Burman et al. ont calculé le *NTCP* dans des organes différents pour une irradiation de 33 %, 67 % et 100 % de leur volume respectif (Burman et al 1991) en utilisant les données de Emami (Emami et al 1991) ; par exemple, la Figure I-16 présente le *NTCP* pour le poumon.

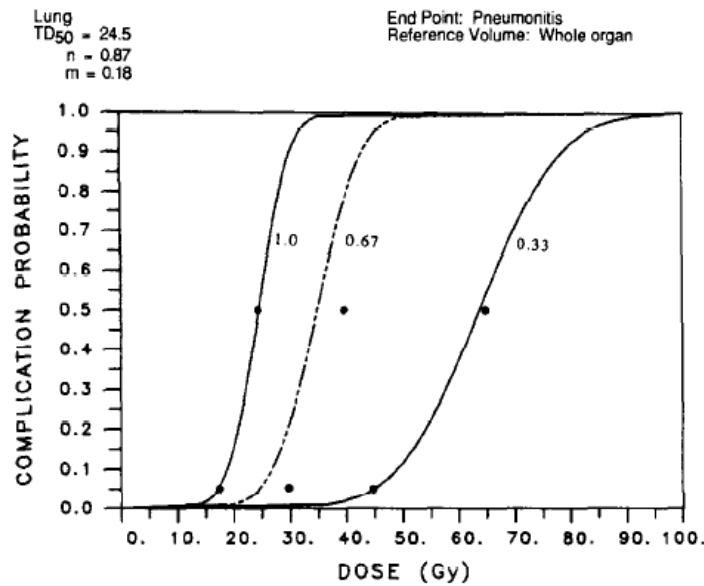


Figure I-16 : Représentation de la courbe de probabilité de complication en fonction de la dose pour le volume entier (100%), pour 2/3 du volume (67%) et pour le 1/3 du volume (33%) pour le poumon (Burman et al 1991).

Le but de la radiothérapie est de donner une dose suffisante sur la tumeur pour obtenir un contrôle local, sans introduire de complication grave dans les tissus sains autour de la tumeur. Les buts contradictoires peuvent être décrits quantitativement par les courbes dose-réponse pour la tumeur et les tissus sains, respectivement, voir la Figure I-17. Quand on augmente la dose à la tumeur, la probabilité de contrôle tumorale (TCP) augmente aussi. Cependant, la probabilité de complication des tissus normaux ($NTCP$) augmente également, ce qui est souvent le facteur limitant dans les situations cliniques. Dans la zone entre les deux courbes, la probabilité de contrôle tumoral sans complication des tissus sains atteint un maximum à la dose optimale D_{opt} . La courbe en pointillés qui représente la valeur du $TCP \times (1 - NTCP)$, matérialise la probabilité de guérison et le maximum de la courbe est le point maximisant la probabilité de guérison pour une dose optimale D_{opt} .

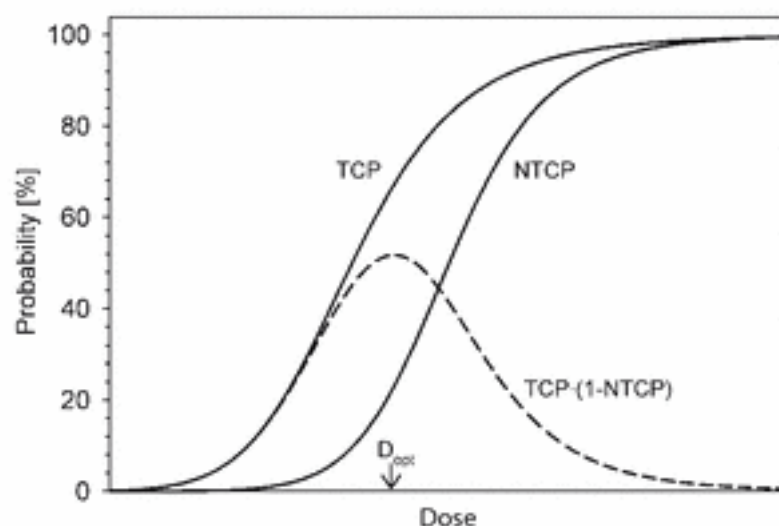


Figure I-17 : Courbes dose-réponse de la probabilité de contrôle tumorale (TCP) et de la probabilité de complication des tissus sains (NTCP). Le maximum de TCP et sans complication des tissus sains (courbe en pointillés) est atteint à une dose optimale notée D_{opt} (Biological Models in Treatment Planning – Karger-2006).

IV.2. L'Efficacité Biologique Relative (EBR)

L'efficacité biologique relative (EBR) permet de mieux déterminer l'aptitude d'un rayonnement donné à provoquer un effet biologique ou pathologique précis. L'EBR d'un rayonnement est définie par le rapport :

$$EBR = D_{ref}/D_{test} \quad \text{Équation I-45}$$

où : D_{ref} est la dose d'un rayonnement référence pour un effet biologique donné et D_{test} est la dose du rayonnement étudié pour atteindre le même effet biologique. L'EBR dépend de multiples facteurs, par exemple : la nature et l'énergie du rayonnement, la dose absorbée, le système biologique étudié, les conditions d'irradiation (débit de dose), l'environnement (oxygénation) et la valeur de transfert d'énergie linéaire (TEL).

La Table I-2 montre les valeurs d'EBR et de TEL des particules utilisées pour le traitement des cancers (Tubiana *et al* 1986).

Particules	EBR	TEL (keV/ μ m)
Électrons de 1 MeV	1	6
RX de 50 kV	1,8	13
RX de 200 kV	1	9,6
Gamma du ^{60}Co	1	6
Protons de 1 MeV	1,1	15
Protons de 0,5 MeV	1,1	21
α de 5 MeV		34
C^{6+} de 100 MeV	3 – 5	64

Table I-2 : Valeurs moyennes du TEL et de l'EBR correspondant (Tubiana *et al* 1986).

IV.2.a. L'utilisation de l'EBR pour le traitement des cancers

L'EBR est principalement utilisée pour une optimisation des traitements basée sur la dose biologique et concernant les hadrons. Pour la protonthérapie, l'EBR est fixée à 1,1 pour la conversion de la dose physique à la dose biologique. En général, l'EBR pour les protons dépend de la dose par fraction, du type de tissu, des paramètres biologiques (survie de la cellule ou aberration chromosomique), de la qualité du rayonnement et du spectre en énergie de protons. Sous l'hypothèse d'une EBR constante, l'optimisation du plan de traitement peut être effectuée en fonction de la dose physique. En d'autres termes, la dose physique est la seule mesure qui est nécessaire pour caractériser le rayonnement et évaluer la qualité du plan de traitement. Toutefois, on peut considérer une deuxième quantité permettant de caractériser le champ de rayonnement et ses effets radiobiologiques. Cette deuxième quantité de mesure est le transfert d'énergie linéique (TEL). La Figure I-18 illustre la relation entre le TEL et l'EBR.

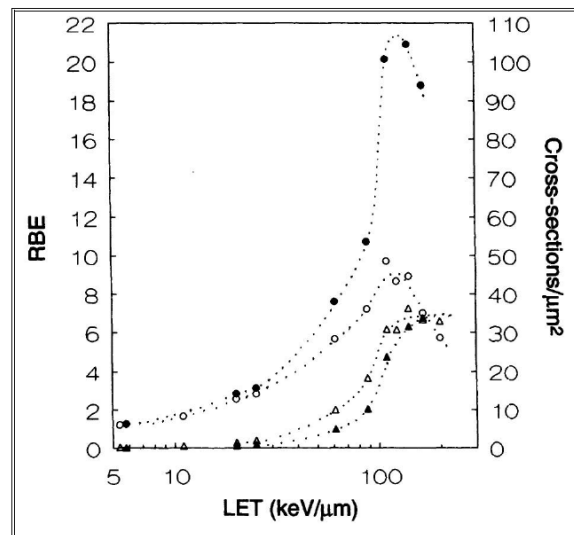


Figure I-18 : La relation entre TEL et EBR (Barendsen 1994).

Les expériences de radiobiologie suggèrent que la quantité des cellules tuées augmente avec les hauts TEL, et par conséquent, à la fin du parcours d'un faisceau de protons. Pour intégrer directement les effets de la variation de l'EBR dans la planification de traitement, la fonction objective, fonction qui permet de calculer le critère d'optimisation, doit être formulée en terme de dose physique et de TEL. L'approche a été suggérée par Wilkens et Oelfke (Wilkens and Oelfke 2005) qui formulent leur fonction objective basée sur le modèle de la survie des cellules linéaire-quadratique, où le paramètre α dépend linéairement du TEL. Récemment, Grassberger et al. (Grassberger *et al* 2011) ont démontré qu'il est applicable à l'optimisation des traitements de protonthérapie par modulation d'intensité (IMPT).

IV.2.b. Les modèles pour calculer l'EBR

IV.2.b.1. Le modèle d'EBR

La réponse biologique est souvent décrite par le modèle linéaire-quadratique (LQ) (Kellerer and Rossi 1978), qui caractérise le système biologique par deux paramètres α et β . La fraction des cellules survivantes à une certaine dose D est donnée par l'Équation I-39. Il

existe d'autres modèles, mais dans de nombreux cas, le modèle LQ reproduit assez bien les données expérimentales. Wilkens et Oelfke (Wilkens and Oelfke 2004) considèrent les deux courbes de survie comme fonction de la dose pour le même système biologique, mais pour deux rayonnements différents : les paramètres du rayonnement référencé α_x et β_x , et du faisceau proton α_p et β_p . L'EBR est alors définie comme le rapport des doses nécessaires pour atteindre un même taux de survie. L'EBR pour une dose de proton D_p est donnée par l'équation suivante :

$$EBR(D_p, \alpha_x, \beta_x, \alpha_p, \beta_p) = \frac{\sqrt{\alpha_x^2 + 4\beta_x D_p(\alpha_p + \beta_p D_p)} - \alpha_x}{2\beta_x D_p} \quad \text{Équation I-46}$$

Ce modèle est capable de reproduire la dépendance de l'EBR avec la dose et le TEL et les valeurs d'EBR sont en bon accord avec les résultats expérimentaux.

IV.2.b.2. Le modèle de TEL

Le TEL est un paramètre macroscopique et ne tient pas compte de la structure de trace. Pour calculer la distribution de la dose moyenne de TEL, on peut utiliser une méthode analytique (Wilkens and Oelfke 2003) ou les calculs de Monte-Carlo (Grassberger *et al* 2011).

La biologie est décrite par la courbe dose-réponse du modèle linéaire-quadratique. Malheureusement, les paramètres α et β pour les tissus *in vivo* sont mal connus. Une solution est d'utiliser une relation linéaire entre le TEL et α .

On peut supposer que β est indépendant du TEL (Wilkens and Oelfke 2004, Kanai *et al* 1997, Tilly *et al* 2005), ce qui est confirmé par des données expérimentales (Schmid *et al* 1997, Courdi *et al* 1994, Belli *et al* 1998). Avec la connaissance de α et β en fonction du TEL, il est possible de prévoir la courbe de survie des cellules et la valeur de l'EBR.

Une autre approche phénoménologique (Belli *et al* 1997) est une combinaison entre :

- des valeurs d'EBR mesurées à partir des différents faisceaux de protons à faible énergie ;
- la distribution d'énergie des protons dans le volume irradié.

IV.2.b.3. Le modèle microdosimétrique

Le modèle microdosimétrique est purement phénoménologique. Les effets biologiques sont décrits par une fonction de réponse déterminée expérimentalement (Kliauga *et al* 1978, Hall *et al* 1978, Menzel *et al* 1990, Pihet *et al* 1990). Cette fonction de réponse décrit la probabilité cumulative qu'une cible subcellulaire réponde à une densité d'ionisation spécifique (Morstin *et al* 1989). Dans ce cas, un spectre microdosimétrique, par exemple la mesure de la distribution d'énergie linéale $d(y)$, peut être convoluée par la fonction de réponse biologique $r(y)$ pour obtenir l'efficacité biologique en fonction de y (Paganetti *et al* 1997, Morstin *et al* 1989, Loncol *et al* 1994).

$$EBR(y) = \int r(y)d(y)dy \quad \text{Équation I-47}$$

La fonction de réponse peut être obtenue expérimentalement par la mesure des effets biologiques comme une fonction de y .

IV.2.b.4. Le modèle de structure de trace

Le modèle de structure de trace a été développé par Katz et al (Butts and Katz 1967, Katz and Sharma 1973, 1974), pour calculer la valeur d'EBR des protons. Ce modèle est basé sur le détail physique de la trace de la particule et de ses secondaires. Dans ce modèle, la réponse biologique à un champ de rayonnement est liée à la distribution spatiale des dommages produits. La réponse de la cible est décrite par la combinaison de deux modes :

- le mode « ion-kill » qui décrit la relation cible unique / événement simple
- le mode « gamma-kill » qui est défini par une action cible multiple / événements multiples

En utilisant quatre paramètres de radiosensibilité : D_0 , n , σ_0 et κ (où σ_0 est la section efficace de la sensibilité de rayonnement du noyau de la cellule ; κ est le rayon de la cible sensible; les deux paramètres n et D_0 sont fournis par des données de la courbe de réponse dose effet pour les rayons X), σ est la section efficace pour l'inactivation par un seul ion, la relation dose/réponse peut être écrite sous la forme suivante :

$$\frac{N}{N_0} = \exp\left(-\sigma D \frac{dE}{dx}\right) \times \left(1 - \left[1 - \exp\left\{-\frac{D}{D_0} \left(1 - \frac{\sigma}{\sigma_0}\right)\right\}\right]^n\right) \quad \text{Équation I-48}$$

V. Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre les types de radiothérapie et les effets des rayonnements sur les tissus, sur les cellules et sur l'ADN. La radiolyse de l'eau est abordée ainsi que les mécanismes intervenants suivant l'échelle de temps (les phases physiques, physico-chimiques, chimiques et biologiques). Les dommages et les mécanismes de réparation de l'ADN après une irradiation sont présentés. Nous avons abordé les grandeurs physiques et biologiques à l'échelle micro et nanodosimétrique. Ces grandeurs seront utilisées pour la planification de traitement des cancers. Les dispositifs capables de mesurer la dose à l'échelle micro et nanométrique ont été détaillés. Nous avons présenté aussi les notions relatives aux informations radiobiologiques liées aux traitements de radiothérapie. Cela a notamment été fait pour la probabilité de complication des tissus sains (*NTCP*) et l'efficacité biologique relative (EBR).

Les dispositifs présentés dans ce chapitre pour les mesures des grandeurs physiques et biologiques à l'échelle micro et nanométrique sont en cours de validation et de développement pour être appliqués à la radiobiologie. Les codes Monte-Carlo sont des alternatives à une mesure de dose à l'échelle submillimétrique mais ils restent néanmoins dépendants d'une validation précise pour des gammes d'énergie faible ($\sim eV$), voire très faible ($\sim meV$). Les codes Monte-Carlo qui, à ce jour, sont les mieux validés et les plus aboutis sont : KURBUC, NOREC, PARTRAC, Geant4-DNA.

Dans le cadre de ma thèse, j'ai utilisé les deux outils de simulation Monte-Carlo que sont Geant4 et la plateforme de simulation GATE (basé sur les modèles physiques Geant4-

DNA pour les modélisations multi-échelles, macro à micro/nanométrique). Ces deux outils seront présentés en détail dans le chapitre suivant.

Références :

- Bantsar A, Grosswendt B, Kula J and Pszona S 2004 Clusters of ionisation in nanometre targets for propane-experiments with a Jet Counter. *Radiat. Prot. Dosimetry* **110** 845–50 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15353757>
- Barendsen G W 1994 The Relationships between RBE and LET for Different Types of Lethal Damage in Mammalian Cells: Biophysical and Molecular Mechanisms. *Radiat. Res.* **139** 257–70 Online: <http://www.rjournal.org/doi/abs/10.2307/3578823>
- Belli M, Campa A and Ermolli I 1997 A Semi-Empirical Approach to the Evaluation of the Relative Biological Effectiveness of Therapeutic Proton Beams: The Methodological Framework. *Radiat. Res.* **148** 592–8 Online: <http://www.rjournal.org/doi/abs/10.2307/3579735>
- Belli M, Cera F, Cherubini R, Dalla Vecchia M, Haque A M I, Ianzini F, Moschini G, Sapora O, Simone G, Tabocchini M A and Tiveron P 1998 RBE-LET relationships for cell inactivation and mutation induced by low energy protons in V79 cells: further results at the LNL facility. *Int. J. Radiat. Biol.* **74** 501–9 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9798961>
- Blanc D 1990 *Les rayonnements ionisants détection, dosimétrie, spectrométrie* (Paris)
- Brenner D J and Ward J F 1992 Constraints on Energy Deposition and Target Size of Multiply Damaged Sites Associated with DNA Double-strand Breaks. *Int. J. Radiat. Biol.* **61** 737–48
- Burman C, Kutcher G J, Emami B and Goitein M 1991 Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **21** 123–35 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2032883>
- Burmeister J, Kota C, Maughan R L, Spokas J J, Coderre J A, Ma R and Wielopolski L 2000 A conducting plastic simulating brain tissue. *Med. Phys.* **27** 2560–4 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11128308>
- Burmeister J, Kota C, Maughan R L and Waker A J 2002 Characterization of miniature tissue-equivalent proportional counters for neutron radiotherapy applications. *Phys. Med. Biol.* **47** 1633–45 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12069083>
- Butts J J and Katz R 1967 Theory of RBE for heavy ion bombardment of dry enzymes and viruses. *Radiat. Res.* **30** 855–71 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6022961>
- Chatterjee A and Holley W R 1991 Energy deposition mechanisms and biochemical aspects of DNA strand breaks by ionizing radiation. *Int. J. Quantum Chem.* **XXXIX** 709–27 Online: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/qua.560390508/full>
- Courdi A, Brassart N, Hérault J and Chauvel P 1994 The depth-dependent radiation response of human melanoma cells exposed to 65 MeV protons. *Br. J. Radiol.* **67** 800–4 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8087487>
- Cox R, Thacker J and Goodhead D T 1977 Inactivation and mutation of cultured mammalian cells by aluminium characteristic ultrasoft X-rays. II. Dose-responses of Chinese hamster and human diploid cells to aluminium X-rays and radiations of different LET. *Int. J. Radiat. Biol.* **31** 561–76
- DeLara C M, Jenner T J, Townsend K M, Marsden S J and O'Neill P 1995 The effect of dimethyl sulfoxide on the induction of DNA double-strand breaks in V79-4 mammalian cells by alpha particles. *Radiat. Res.* **144** 43–9
- Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider J E, Shank B, Solin L J and Wesson M 1991 Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **21** 109–22 Online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/036030169190171Y>

- Farahmand M, Bos A J J, Huizenga J, De Nardo L and Van Eijk C W E 2003 Design of a new tissue-equivalent proportional counter based on a gas electron multiplier. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A* **509** 262–7 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016890020301636X>
- Farahmand M, Bos A J J, De Nardo L and Van Eijk C W E 2004 First microdosimetric measurements with a TEPC based on a GEM. *Radiat. Prot. Dosimetry* **110** 839–43 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15353756>
- Garty G, Schulte R, Shchemelinin S, Leloup C, Assaf G, Breskin a, Chechik R, Bashkirov V, Milligan J and Grosswendt B 2010 A nanodosimetric model of radiation-induced clustered DNA damage yields. *Phys. Med. Biol.* **55** 761–81 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071772>
- Garty G, Shchemelinin S, Breskin a, Chechik R, Orion I, Guedes G P, Schulte R, Bashkirov V and Grosswendt B 2002a Wall-less ion-counting nanodosimetry applied to protons. *Radiat. Prot. Dosimetry* **99** 325–30 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12194316>
- Garty G, Shchemelinin S, Breskin A, Chechika R, Assaf G, Orion I, Bashkirov V, Schulte R and Grosswendt B 2002b The performance of a novel ion-counting nanodosimeter. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. A* **492** 212–35 Online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900202012780>
- Goodhead D T 1977 Inactivation and mutation of cultured mammalian cells by aluminium characteristic ultrasoft X-rays. III. Implication for theory of dual radiation action. *Int. J. Radiat. Biol.* **32** 43–70
- Goodhead D T 1994 Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA. *Int. J. Radiat. Biol.* **65** 7–17 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7905912>
- Goodhead D T and Thacker J 1977 Inactivation and mutation of cultured mammalian cells by aluminium characteristic ultrasoft X-rays. I. Properties of aluminium X-rays and preliminary experiments with Chinese hamster cells. *Int. J. Radiat. Biol.* **31** 541–59
- Grassberger C, Trofimov A, Lomax A and Paganetti H 2011 Variations in linear energy transfer within clinical proton therapy fields and the potential for biological treatment planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **80** 1559–66 Online: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3094592&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Grosswendt B 2005 Nanodosimetry, from radiation physics to radiation biology. *Radiat. Prot. Dosimetry* **115** 1–9 Online: <http://rpd.oxfordjournals.org/content/115/1-4/1.short>
- Grosswendt B 2006 Nanodosimetry, the metrological tool for connecting radiation physics with radiation biology. *Radiat. Prot. Dosimetry* **122** 404–14 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169948>
- Grosswendt B 2004 Recent advances of nanodosimetry. *Radiat. Prot. Dosimetry* **110** 789–99 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15353748>
- Grosswendt B and Pszona S 2002 The formation of ionisation clusters by alpha particles in “nanometric” volumes of nitrogen: experiment and calculation. *Radiat. Prot. Dosimetry* **99** 331–5 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12194317>
- Hall E J, Kellerer A M, Rossi H H and Lam Y M P 1978 The relative biological effectiveness of 160 MeV protons—II Biological data and their interpretation in terms of microdosimetry. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **4** 1009–13 Online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301678900135>
- Hirayama R, Ito A, Tomita M, Tsukada T, Yatagai F, Noguchi M, Matsumoto Y, Kase Y, Ando K, Okayasu R and Furusawa Y 2009 Contributions of direct and indirect actions in cell killing by high-LET radiations. *Radiat. Res.* **171**(2) 212–8
- ICRU-36 1983 (ICRU), *International Commission of Radiation Units and Measurements, Report 36: Microdosimetry*

- ICRU-44 1989 (ICRU), *International Commission of Radiation Units and Measurements, Report 44 : Tissue Substitutes in Radation Dosimetry and Measurement*
- Janion C 2008 Inducible SOS response system of DNA repair and mutagenesis in Escherichia coli. *Int. J. Biol. Sci.* **4** 338–44 Online: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2556049&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Kanai T, Furusawa Y and Fukutsu K 1997 Irradiation of Mixed Beam and Design of Spread-Out Bragg Peak for Heavy-Ion Radiotherapy. *Radiat. Res.* **147** 78–85 Online: <http://www.rjjournal.org/doi/abs/10.2307/3579446>
- Katz R and Sharma S C 1974 Heavy particles in therapy: an application of track theory. *Phys. Med. Biol.* **19** 413–35 Online: <http://stacks.iop.org/0031-9155/19/i=4/a=001?key=crossref.5d2e7487df828cadeed3586d88d35fb2>
- Katz R and Sharma S C 1973 Response of cells to fast neutrons, stopped pions, and heavy ion beams. *Nucl. Instruments Methods* **111** 93–116
- Kellerer A M and Chmelevsky D 1975 Concepts of microdosimetry. *Radiat. Environ. Biophys.* **12** 61–9 Online: <http://link.springer.com/10.1007/BF02339810>
- Kellerer A M and Rossi H H 1978 A generalized formulation of dual radiation action. *Radiat. Res.* **75** 471–88 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22870971>
- Kliauga P 1990 Measurement of single event energy deposition spectra at 5 nm to 250 nm simulated site sizes. *Radiat. Prot. Dosimetry* **31** 119–23 Online: <http://rpd.oxfordjournals.org/content/31/1-4/119.short>
- Kliauga P J, Colvett R D, Lam Y M P and Rossi H H 1978 The relative biological effectiveness of 160 MeV protons I. Microdosimetry. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **4** 1001–8 Online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301678900123>
- Kreipl M S, Friedland W and Paretzke H G 2009 Time- and space-resolved Monte Carlo study of water radiolysis for photon, electron and ion irradiation. *Radiat. Environ. Biophys.* **48** 11–20 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18949480>
- Kulik C, Mazurier J and Lartigau E 2002 Probabilités de contrôle tumoral et de complications (TCP/NTCP) après radiothérapie : aspects méthodologiques, physiques et biologiques Radiotherapy TCP and NTCP : methodology, physics and biology aspects. *Cancer Radiother.* **6** 155–65
- Kutcher G and Burman C 1989 Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: The effective volume method gerald. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **16** 1623–30 Online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301689909723>
- Lacombe J, Mange A, Azria D and Solassol J 2013 Identification of predictive biomarkers to radiotherapy outcome through proteomics approaches. *Cancer Radiother.* **17** 62–9 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23287796>
- Lazarakis P, Bug M U, Gargioni E, Guatelli S, Rabus H and Rosenfeld A B 2012 Comparison of nanodosimetric parameters of track structure calculated by the Monte Carlo codes Geant4-DNA and PTra. *Phys. Med. Biol.* **57** 1231–50 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330641>
- Löbrich M, Rydberg B and Cooper P K 1994 DNA double-strand breaks induced by high-energy neon and iron ions in human fibroblasts. II. Probing individual NotI fragments by hybridization. *Radiat. Res.* **139** 142–51
- Loncol T, Cosgrove V, Denis J M, Gueulette J, Mazal A, Menzel H G, Pihet P and Sabattier R 1994 Radiobiological effectiveness of radiation beams with broad LET spectra: microdosimetric analysis using biological weighting functions. *Radiat. Prot. Dosimetry* **52** 347–52 Online: <http://rpd.oxfordjournals.org/content/52/1-4/347.short>

- Lyman J 1985 Complication Probability as Assessed from Dose-Volume Histograms. *Radiat. Res.* **19** 13–9
Online: <http://www.rjournal.org/doi/abs/10.2307/3576626>
- Martin C 2003 *Modélisation des dommages radioinduits sur l'ADN : prise en compte des radicaux libres et des réparations primaires*. (Thèse - Université de Toulouse III)
- Menzel H G, Pihet P and Wambersie A 1990 Microdosimetric specification of radiation quality in neutron radiation therapy. *Int. J. Radiat. Biol.* **57** 865–83
- Métivier H 2012 *Radioprotection et ingénierie nucléaire* Online:
<http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=AYdnlyZcGq8C&oi=fnd&pg=PA5&dq=Radioprotection+et+ingénierie+nucléaire&ots=HEwJu3c0-I&sig=aiy3bVTtBRRyRZLR17nfWgrUwCc>
- Morstin K, Bond V P and Baum J W 1989 Probabilistic Approach to Obtain Hit-Size Effectiveness Functions Which Relate Microdosimetry and Radiobiology. *Radiat. Res.* **120** 383–402 Online:
<http://www.rjournal.org/doi/abs/10.2307/3577791>
- De Nardo L, Alkaa A, Khamphan C, Conte V, Colautti P, Ségur P and Tornielli G 2002a A detector for track-nanodosimetry. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.* **484** 312–26 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900201019891>
- De Nardo L, Colautti P, Baek W Y, Grosswendt B, Alkaa a, Ségur P and Tornielli G 2002b Track nanodosimetry of an alpha particle. *Radiat. Prot. Dosimetry* **99** 355–8 Online:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12194323>
- De Nardo L, Colautti P, Conte V, Baek W Y, Grosswendt B and Tornielli G 2002c Ionization-cluster distributions of alpha-particles in nanometric volumes of propane: measurement and calculation. *Radiat. Environ. Biophys.* **41** 235–56 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12541070>
- Nettelbeck H and Rabus H 2011 Nanodosimetry: The missing link between radiobiology and radiation physics? *Radiat. Meas.* **46** 893–7 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350448711001090>
- Nikjoo H, Bolton C E, Watanabe R, Terrissol M, O'Neill P and Goodhead D T 2002 Modelling of DNA Damage Induced by Energetic Electrons (100 eV to 100 keV). *Radiat. Prot. Dosimetry* **99** 77–80
- Paganetti H, Olko P, Kobus H, Becker R, Schmitz T, Waligorski M P, Filges D and Müller-Gärtner H W 1997 Calculation of relative biological effectiveness for proton beams using biological weighting functions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **37** 719–29 Online:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301696005408>
- Paillas S, Boudousq V, Piron B, Kersual N, Bardiès M, Chouin N, Bascoul-Mollevis C, Arnaud F-X, Pèlerin A, Navarro-Teulon I and Pouget J-P 2013 Apoptosis and p53 are not involved in the anti-tumor efficacy of ¹²⁵I-labeled monoclonal antibodies targeting the cell membrane. *Nucl. Med. Biol.* **40** 471–80 Online:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23522976>
- Pihet P, Menzel H G, Schmidt R, Beauduin M and Wambersie A 1990 Biological Weighting Function for RBE Specification of Neutron Therapy Beams. Intercomparison of 9 European Centres. *Radiat. Prot. Dosimetry* **31** 437–42 Online: <http://rpd.oxfordjournals.org/content/31/1-4/437.short>
- Pszona S, Kula J and Marjanska S 2000 A new method for measuring ion clusters produced by charged particles in nanometre track sections of DNA size. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A* **447** 601–7 Online:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900299011912>
- Rabus H and Nettelbeck H 2011 Nanodosimetry: Bridging the gap to radiation biophysics. *Radiat. Meas.* **46** 1522–8 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350448711000564>
- Rossi H H 1968 In Proceedings of Symposium on Microdosimetry. (Euratom, Brussels)

- Rossi H H 1970 The Effects of Small Doses of Ionizing Radiation. *Phys. Med. Biol.* **15** 255–62 Online: <http://iopscience.iop.org/0031-9155/15/2/002>
- Rossi H H and Failla G 1956 Tissue-equivalent ionization chambers. *Nucleonics* **14** 32
- Rydberg B, Löbrich M and Cooper P K 1994 DNA Double-Strand Breaks Induced by High-Energy Neon and Iron Ions in Human Fibroblasts. I. Pulsed-Field Gel Electrophoresis Method. *Radiat. Res.* **139** 133–41 Online: <http://www.rjournal.org/doi/abs/10.2307/3578657>
- Sauli F 1997 GEM: A new concept for electron amplification in gas detectors. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. A* **386** 531–4 Online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900296011722>
- Schmid E, Roos H, Rimpl G and Bauchinger M 1997 Chromosome aberration frequencies in human lymphocytes irradiated in a multi-layer array by protons with different LET. *Int. J. Radiat. Biol.* **72** 661–5 Online: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/095530097142816>
- Schulte R, Bashkirov V, Shchemelinin S, Breskin A, Chechik R, Garty G, Wroe A and Grosswendt B 2006 Mapping the sensitive volume of an ion-counting nanodosimeter. *J. Instrum.* **1** P04004 Online: <http://iopscience.iop.org/1748-0221/1/04/P04004>
- Shchemelinin S, Breskin A, Chechik R, Colautti P and Schulte R W M 1999 First Measurements of Ionisation Clusters on the DNA Scale in a Wall-less Sensitive Volume. *Radiat. Prot. Dosimetry* **82** 43–50 Online: <http://rpd.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/oxfordjournals.rpd.a032605>
- Shchemelinin S, Breskin A, Chechik R, Pansky A, Colautti P, Conte V, De Nardo L and Tornielli G 1996 Ionization measurements in small gas samples by single ion counting. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. A* **368** 859–61 Online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900295008748>
- Shchemelinin S, Garty G, Breskin A, Chechik R and Schulte R W M 2002 Ion-counting nanodosimetry: a new method for assessing radiation damage to DNA. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.* **477** 527–30 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900201018873>
- Shonka F R, Rose J E and Failla G 1958 Conducting plastic equivalent to tissue, air and polystyrene *Proceedings of the Second International Conference on Peaceful Uses of Atomic Energy* vol 21 pp 160–6
- Srdoč D 1970 Experimental Technique of Measurement of Microscopic Energy Distribution in Irradiated Matter Using Rossi Counters. *Radiat. Res.* **43** 302–19 Online: <http://www.rjournal.org/doi/abs/10.2307/3573036>
- Tilly N, Johansson J, Isacson U, Medin J, Blomquist E, Grusell E and Glimelius B 2005 The influence of RBE variations in a clinical proton treatment plan for a hypopharynx cancer. *Phys. Med. Biol.* **50** 2765–77 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930601>
- Tubiana M, Dutreix J and Wambersie A 1986 *Radiobiologie*
- Wilkens J J and Oelfke U 2004 A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams. *Phys. Med. Biol.* **49** 2811–25 Online: <http://stacks.iop.org/0031-9155/49/i=13/a=004?key=crossref.70f91d4060216eab222d09541a235d23>
- Wilkens J J and Oelfke U 2003 Analytical linear energy transfer calculations for proton therapy. *Med. Phys.* **30** 806–15 Online: <http://link.aip.org/link/MPHYA6/v30/i5/p806/s1&Agg=doi>
- Wilkens J J and Oelfke U 2005 Optimization of radiobiological effects in intensity modulated proton therapy. *Med. Phys.* **32** 455–65 Online: <http://link.aip.org/link/MPHYA6/v32/i2/p455/s1&Agg=doi>

Chapitre II. Les calculs Monte-Carlo pour la physique médicale et la radiobiologie

I. Introduction

Les méthodes de simulation Monte-Carlo s'étendent avec succès à différents domaines de la physique médicale mais aussi à différentes échelles, par exemple de la planification des traitements de radiothérapie jusqu'à une prévision des effets des rayonnements au niveau des cellules cancéreuses.

Les méthodes de simulation Monte-Carlo en physique médicale deviennent de plus en plus intéressantes, là où le calcul de la dose absorbée exige une précision de 2 %. La gamme d'application des techniques de simulation Monte-Carlo en physique médicale est très large telles que la modélisation d'une source de traitement, les simulations de processus d'imagerie et le calcul de la dose pour la planification de traitement. Actuellement, les techniques Monte-Carlo sont utilisées très souvent pour le calcul de la dose en radiothérapie ; les systèmes de planification de traitement (TPS) commerciaux pour la radiothérapie externe ou la protonthérapie emploient dorénavant déjà la technique de simulation Monte-Carlo (Hartmann Siantar *et al* 2001, Cygler *et al* 2004, Heath *et al* 2004).

Les techniques de simulation Monte-Carlo permettent d'étendre ces applications à la radiobiologie à basse énergie (jusqu'à quelques eV) et à l'échelle nanométrique, pour estimer des quantités microdosimétriques et des paramètres biologiques (par exemple les cassures simple ou double brin de l'ADN, les mutations, les aberrations chromosomiques, la croissance de la tumeur, etc).

Parmi ces codes, Geant4, code en accès libre, disponible sur des plateformes récentes (Windows®, Mac OS®, Linux®) et en constant développement, permet le suivi d'une grande variété de particules sur une large gamme en énergie. Les applications sont nombreuses et se dirigent vers la radiobiologie. Le code Geant4-DNA est une extension de Geant4 dans le but d'inclure des modèles physiques, chimiques et biologiques pour la simulation des dommages cellulaires et subcellulaires directs et indirects. La plateforme de simulation Monte-Carlo GATE est basée sur Geant4 et développée par la collaboration OpenGATE particulièrement pour les domaines couvrant la médecine nucléaire et la radiothérapie. Suite aux travaux présentés dans cette thèse, les modèles physiques de Geant4-DNA seront intégrés dans la prochaine version de GATE, la version 7 bêta, pour permettre des études radiobiologiques, comme nous le décrirons dans la suite de ce travail.

Dans la seconde partie de ce chapitre, nous présentons les codes Monte-Carlo d'intérêt pour la physique médicale et la radiobiologie. La troisième partie est consacrée au code Geant4 avec une description de ses fonctionnalités, dont l'architecture du code, les processus et les modèles physiques. La quatrième partie décrit les modèles et les processus physiques de très basse énergie pour les électrons, les protons, les alphas et les ions disponibles dans Geant4-DNA. Enfin, la dernière partie s'intéresse à la plateforme de la simulation GATE (livrée 6.2), dont les fonctionnalités pour la radiothérapie sont particulièrement détaillées.

II. État de l'art

II.1. Le transport des particules par technique Monte-Carlo

La méthode Monte-Carlo appliquée en dosimétrie des rayonnements et en radiobiologie permet d'étudier l'effet des rayonnements à l'échelle *macroscopique* (au niveau de l'organe) et à l'échelle *microscopique/nanoscopique* (au niveau de la cellule et de l'ADN).

II.1.a. L'échelle macroscopique

La méthode Monte-Carlo permet principalement le calcul de la dose absorbée à l'échelle macroscopique dans des volumes tumoraux de dimensions de l'ordre de quelques centimètres à quelques millimètres. Un calcul précis de la dose absorbée requiert la prise en compte de la contribution des particules primaires ainsi que des particules secondaires. Tous les codes Monte-Carlo utilisés en physique médicale, pour des études à l'échelle macroscopique, sont basés sur la technique d'histoire condensée, introduite par Berger en 1963 (Berger 1963).

Deux types d'implémentation d'histoire condensée existent:

Un algorithme de classe I regroupe toutes les interactions qui conduisent à un faible changement de l'état des particules (énergie, direction, diffusion). Ces changements sont traités de façon globale. Après chaque étape, la production des particules secondaires est prise en compte par une distribution de perte d'énergie de la particule primaire. Les codes MCNP (Monte-Carlo N-Particle transport code) et ETRAN (Electron TRANsport) (Seltzer 1988) utilisent un algorithme de classe I.

Un algorithme de classe II distingue les interactions dites « catastrophiques » de celles dites « faibles ». Toutes les interactions « catastrophiques » sont simulées explicitement, alors que toutes les interactions « faibles » sont regroupées et la perte d'énergie en découlant est simulée de façon continue. Un seuil est choisi pour séparer les interactions « catastrophiques » et « faibles » suivant un compromis entre temps d'exécution et précision requise pour le calcul. La plupart des codes Monte-Carlo appliqués en physique médicale sont de classe II, par exemple : Geant4 (GEometry And Tracking) (Agostinelli *et al* 2003), PENELOPE (Penetration and ENergy LOss of Positrons and Electrons) (Salvat *et al* 2003), EGS4/EGSnrc (Electron Gamma Shower) (Kawrakow 2000a, 2000b).

La technique d'histoire condensée a initialement été appliquée à la simulation du transport des électrons pour diminuer les temps de calcul. Une extension a permis ensuite d'étendre la simulation aux hadrons, neutrons et aux ions. Ces codes, référencés par Nikjoo *et al* (Nikjoo *et al* 2006), sont listés dans la Table II-1, dans laquelle sont indiqués le nom du code, les particules, les matériaux et leur domaine de validité en énergie.

Code	Particules	Milieu	Gamme d'énergie	Référence
ETRAN	e- et photon	Tous	10keV-1GeV	(Berger and Seltzer 1973)
EGS4	e- et photon	Tous	10keV-1GeV	(Nelson <i>et al</i> 1985)
FLUKA	p, n, méson	Tous	1keV-GeV	(Fasso <i>et al</i> 2005)
GEANT4	p, n, méson	Tous	250eV-GeV	(Agostinelli <i>et al</i> 2003)
MCEP	e- , photon	Tous	1keV-30MeV	(Uehara 1986)
MCNP5	n, photon, e-	Tous	Voir référence	(Goorley <i>et al</i> 2003)
MCNPX	n, ions légers	Tous	Voir référence	(Hendricks <i>et al</i> 2005)
PENELOPE	e- et e+	Tous	100eV-1GeV	(Salvat <i>et al</i> 2003)
PHITS	HZE	Tous	MeV-GeV	(Iwase <i>et al</i> 2002)
PEREGRINE	e- et photon	Tous	6MeV-25MeV	(Siantar and Moses 1998)
PTRAN	Protons	Eau	<250MeV	(Berger 1993)
SRIM	Tous les ions	Tous	keV-2GeV/u	(Ziegler <i>et al</i> 2003)
SHIELD-HIT	1<Z<10	Tous	1MeV/u-1TeV/u	(Gudowska <i>et al</i> 2004)

Table II-1 : Codes de simulation du transport de particules basés sur la technique d'histoire condensée (Nikjoo *et al* 2006).

II.1.b. L'échelle microscopique et nanoscopique

Dans les parties III.1 et III.2 du chapitre I, nous avons présenté des notions concernant la microdosimétrie et la nanodosimétrie et bien distingué entre ces deux échelles microscopique et nanoscopique.

L'application de la méthode Monte-Carlo à l'échelle microscopique et nanoscopique est très intéressante en radiobiologie pour calculer les dépôts d'énergie dans des volumes de faibles dimensions afin d'estimer les dommages occasionnés aux cellules et molécules d'ADN (cassures simple et double brin) ainsi que des taux de survie cellulaire.

Les codes de simulation Monte-Carlo à l'échelle microscopique et nanoscopique sont basés sur la technique dite de « *structure de trace* ». De tels codes fournissent la distribution des coordonnées dans l'espace de toutes les interactions de la particule primaire ainsi que des particules secondaires générées. La plupart des sections efficaces utilisées dans les codes Monte-Carlo de structure de trace sont calculées par une combinaison de données expérimentales et de modèles théoriques. Les modèles théoriques développés sont à valider avec les données expérimentales lorsque celles-ci sont accessibles. Toutes ces données d'entrée doivent être capables de décrire la phase physique, c'est à dire l'ensemble des interactions élémentaires (principalement ionisations et excitations) à l'origine des dépôts d'énergie. Lors de l'irradiation, l'étape physique est considérée comme instantanée (jusqu'à 10^{-15} s après l'irradiation).

Certains codes peuvent également reproduire la distribution d'évènements au cours du temps, qui sont à l'origine de la réponse du vivant aux rayonnements ionisants. Ces codes

doivent alors être capables de prendre en compte la radiolyse de l'eau : production, diffusion et réactions chimiques de radicaux libres et d'espèces moléculaires.

La phase physique définit les coordonnées des pertes d'énergie élémentaires dans le milieu et fournit la répartition spatiale initiale des espèces H_2O^+ , H_2O^* et e_{se}^- à $10^{-15}s$. La combinaison de la phase physique et de la phase pré-chimique ainsi que des paramètres chimiques sont utilisés pour construire la distribution initiale des radicaux de l'eau (à $10^{-12}s$). Les caractéristiques des principaux codes Monte-Carlo de structure de trace sont listés dans la Table II-2 tirée de (Nikjoo *et al* 2006).

Code	Particules	Milieu	Gamme d'énergie	Référence
CPA100 (i,ii)	e-	eau (l)	$\geq 10\text{eV}$ - 100keV -	(Terrissol and Beaudré 1990)
DELTA (ii)	e-	eau (v)	$\geq 10\text{eV}$ - 10keV -	(Zaider <i>et al</i> 1983)
ETRACK (ii)	e-, p, α	eau (v)	$\geq 10\text{eV}$ - 10keV -	(Ito 1987)
KURBUC (ii)	e-	eau (v)	$\geq 10\text{eV}$ - 10MeV -	(Uehara <i>et al</i> 1993)
LEEPS	e-, e+	Nombreux matériels	0,1- 100keV	(Fernandez-Varea <i>et al</i> 1996)
LEPHIST (ii)	p	eau (v)	$\geq 1\text{keV}$ - 1MeV	(Uehara <i>et al</i> 1993)
LEAHIST (ii)	α	eau (v)	$\geq 1\text{keV/u}$ - 2MeV/u	(Uehara and Nikjoo 2002)
MC4	e-, ions	eau (l,v)	$\geq 10\text{eV}$ -, ions $\geq 0,3\text{MeV/u}$	(Emfietzoglou <i>et al</i> 2003)
NOTRE DAME (ii)	e-, ions	eau (l,v)	$\geq 10\text{eV}$ -, ions $\geq 0,3\text{MeV/u}$	(Pimblott <i>et al</i> 1990)
OREC (ii)	e-, ions	eau (l,v)	$\geq 10\text{eV}$ -, ions $\geq 0,3\text{MeV/u}$	(Turner <i>et al</i> 1983)
PARTRAC (i, ii)	e-, ions	eau (l,v)	$\geq 10\text{eV}$ -, ions $\geq 0,3\text{MeV/u}$	(Friedland <i>et al</i> 2003)
PITS04 (i)	e-, ions	eau (l)	$\geq 10\text{eV}$ -, ions $\geq 0,3\text{MeV/u}$	(Wilson <i>et al</i> 2004)
PITS99 (ii)	e-, ions	eau (v)	$\geq 10\text{eV}$ -, ions $\geq 0,3\text{MeV/u}$	(Wilson and Nikjoo 1999)
SHERBROOKE (ii)	e-, ions	eau (v)	$\geq 10\text{eV}$ -, ions $\geq 0,3\text{MeV/u}$	(Cobut <i>et al</i> 2004)
STBRGEN (ii)	e-, ions	eau (v)	$\geq 10\text{eV}$ -, ions $\geq 0,3\text{MeV/u}$	(Chatterjee and Holley 1993)
TRION	e-, ions	eau (v)	$\geq 10\text{eV}$ -, ions $\geq 0,3\text{MeV/u}$	(Lappa <i>et al</i> 1993)
TRACEL (ii)	e-, ions	eau (v)	$\geq 10\text{eV}$ -, ions $\geq 0,3\text{MeV/u}$	(Tomita <i>et al</i> 1997)

Table II-2 : Caractéristiques des principaux codes Monte-Carlo de structure de trace pour la modélisation de la phase physique au niveau moléculaire (Nikjoo *et al* 2006). i : code mettant en œuvre le modèle théorique de l'eau liquide par Dingfelder (Dingfelder *et al* 1998). ii : code générant la distribution des radicaux à $10^{-12}s$.

II.2. Les codes Monte-Carlo pour la physique médicale

II.2.a. EGS

EGS (Electron Gamma Shower) est un ensemble de codes de simulation Monte-Carlo qui a été développé depuis 1963 au SLAC⁶ par Nagel (Nagel 1964). Ces codes peuvent simuler des électrons d'énergie supérieure à 10keV et des photons d'énergie comprise

⁶ <http://www.slac.stanford.edu/>

entre 1 *keV* et une dizaine de *GeV* dans des matériaux composés d'éléments de numéro atomique compris entre 1 et 100. Depuis, une version plus récente de EGS4 a été développée sous le nom de EGSnrc (Kawrakow 2000a). EGSnrc inclut un algorithme de transport des électrons amélioré (histoire condensée, algorithme de traversée des frontières). Les deux codes EGS4 et EGSnrc sont principalement utilisés pour des calculs de dose pour les applications en radiothérapie utilisant des faisceaux de photons et d'électrons (Ma *et al* 1997) ou bien le calcul de la réponse des chambres d'ionisation (Kawrakow 2000a). Aujourd'hui, EGSnrc est le code de référence Monte-Carlo pour les dosimétries en radiothérapie car il a été largement validé par rapport aux mesures expérimentales dans des conditions de traitements réalistes.

II.2.b. MCNP

MCNP (Monte Carlo N-Particle) a été développé à l'origine pour le projet Manhattan à Los Alamos aux Etats-Unis visant au développement de la première bombe atomique durant la Seconde Guerre mondiale. Il est capable de simuler et suivre des particules neutres telles que les neutrons et photons, les particules chargées comme les électrons, les positons et les ions lourds. La version MCNP4C (Briemeister 2000) est adaptée aux applications de radiothérapie externe ou même de radiothérapie interne pour simuler les dépôts de dose dus aux radionucléides injectés aux patients (Mardirossian *et al* 2006). L'algorithme de transport des électrons dans le code MCNP4C est basé sur le code Monte-Carlo ETRAN.

II.2.c. PENELOPE

Le code de simulation Monte-Carlo PENELOPE (PENetration and Energy Loss of Positrons and Electrons) a été développé au début des années 1990 à l'Université de Physique de Barcelone (Baró *et al* 1995, Salvat *et al* 2006). PENELOPE est capable de simuler des photons et des particules chargées (e^- , e^+) sur une gamme d'énergie de 100 *eV* à 1 *GeV* dans les matériaux de base dont le numéro atomique est compris entre 1 et 98 ou les matériaux composés. Il s'agit d'un ensemble de sous-programmes écrits en FORTRAN 77 qui permet de simuler le transport des photons et des électrons grâce à un algorithme mixte du transport des particules chargées. Le logiciel de planification de traitement, ISOgray développé par la société française DOSIsoft⁷, propose un module de calcul de la dose absorbée de type Monte-Carlo basé sur le code PENFAST qui est une adaptation de PENELOPE pour les besoins de la planification de traitement : import d'images scanner pour la définition de la géométrie du patient et navigation dans les volumes voxelisés optimisée.

II.2.d. Geant4/GATE

Les deux codes Geant4 et GATE sont détaillés dans les parties suivantes IV et V de ce chapitre.

⁷ <http://www.dosisoft.com/>

II.3. Les codes Monte-Carlo pour la radiobiologie

II.3.a. KURBUC

Ce code est validé pour une gamme d'énergie entre 10 eV et 100 MeV pour un milieu constitué de vapeur d'eau (Uehara *et al* 1993). Il peut gérer des ions légers, tels que des protons (1 keV – 1 MeV) et des alphas (1 keV/u – 8 MeV/u). Il fournit également des informations nécessaires pour la formation des espèces chimiques de la molécule d'eau comme H_2O^+ , H_2O^* et e_{se}^- . En outre, il peut simuler la diffusion Brownienne et les réactions chimiques des radicaux libres de l'eau pendant la phase chimique (après la phase physique de $10^{-12}s$ jusqu'à $10^{-6}s$) en utilisant le code CHEMKURBUC. Plus récemment, des modèles pour la phase biologique ont été développés pour simuler la réparation des cassures double brin (DSB) de l'ADN (Taleei *et al* 2011, Taleei and Nikjoo 2013).

II.3.b. NOREC

Ce code est la modification du code original OREC (Oak Ridge Electron transport Code) avec la mise à jour de la section efficace de la diffusion élastique des électrons (Semenenko *et al* 2003). Il est capable de simuler en détail le transport de toutes les particules primaires et secondaires dans l'eau liquide sur une gamme d'énergie de 7,4 eV à 1 MeV. Les modèles chimiques sont les mêmes que ceux de KURBUC (Turner *et al* 1983). La simulation pour la phase biologique n'est pas encore disponible.

II.3.c. PARTRAC

À l'origine, PARTRAC a été développé pour la structure de trace des électrons (Friedland *et al* 2003). Actuellement, il peut gérer des photons, des électrons et des ions dans des cibles hétérogènes et modéliser des dommages de l'ADN radio-induits. Les gammes d'énergie sont disponibles pour les photons (des rayons X aux rayons gammas énergétiques), pour des électrons (10 eV – 10 MeV), pour des protons et des alphas (1 keV – 1 GeV), pour les ions lourds (1 MeV/u – 1 GeV/u). La phase chimique est simulée de manière similaire aux codes NOREC et KURBUC, mais avec des bases de données supplémentaires pour les ions lourds (Kreipl *et al* 2009). Sont implémentés également dans PARTRAC des modèles simulant la phase biologique avec la réparation de cassures double brin (CDB) d'ADN (Friedland *et al* 2011).

III. Geant4

III.1. La collaboration Geant4

Geant4 (GEometry ANd Tracking)⁸ est un outil de simulation du passage des particules à travers la matière par la méthode de Monte-Carlo maintenu et développé par une collaboration internationale. Dès 1993, cet outil a été développé en langage C++ par un groupe du CERN et un groupe du KEK (Japon)⁹. Le code de simulation Geant4 a été initialement développé pour les besoins des expériences du LHC (Large Hadron Collider) et distribué publiquement la première fois en 2001 (Agostinelli *et al* 2003).

⁸ <http://geant4.org/>

⁹ <http://legacy.kek.jp/intra-e/index.html>

La collaboration Geant4 est répartie en seize groupes de travail, chacun ayant pour tâche la maintenance, la documentation, l'amélioration et le développement d'un aspect de Geant4 :

- *Documentation Management* : documentation concernant l'installation, le code, l'utilisation, les exemples et les modèles physiques ;
- *Geometry and Transport* : modèles géométriques (formes géométriques, navigation, techniques de positionnement des volumes), transport des particules dans les champs et techniques de réduction de variance ;
- *Electromagnetic Physics* : modèles et processus électromagnétiques standard ;
- *Hadronic Physics* : modèles et processus de physique hadronique ;
- *Low Energy Electromagnetic Physics* : modèles et processus physiques à basse énergie, projet Geant4-DNA ;
- *Processes and Materials* : description des processus et matériaux, techniques de réduction de variance pour les processus physiques ;
- *Particle and Track* : gestion des particules et des traces associées à un instant donné ;
- *Persistency* : mécanismes de description portable d'objets ;
- *Run, Event and Detector Responses* : génération et déroulement des événements, enregistrement des données ;
- *Tracking* : suivi des particules ;
- *User and Category Interfaces* : interfaces (commandes interactives) ;
- *Basic, Novice and Extended Examples* : exemples pour apprendre à utiliser Geant4 et ses différentes fonctionnalités ;
- *Advanced Examples* : exemples pour simuler des applications réalistes de Geant4 dans des domaines spécifiques ;
- *Testing and Quality Assurance* : compatibilité entre les différentes versions de Geant4 ;
- *Software Management* : compilation et déploiement du code, outils en ligne ;
- *Visualization* : visualisation des géométries, des trajectoires et des événements.

Grâce à de nombreuses fonctionnalités de Geant4, telles que les formes géométriques, les matériaux, les particules élémentaires, les processus physiques électromagnétiques, optiques et hadroniques, la visualisation, la sensibilité des détecteurs, l'extraction des informations de la simulation à différentes étapes, les utilisateurs peuvent construire une simulation complète.

III.2. L'architecture globale du code Geant4

Le code de simulation Geant4 est constitué de nombreuses classes C++ dont chacune décrit des composants fondamentaux nécessaires pour la simulation. Les classes sont organisées en dix-sept catégories comme illustrées sur la Figure II-1.

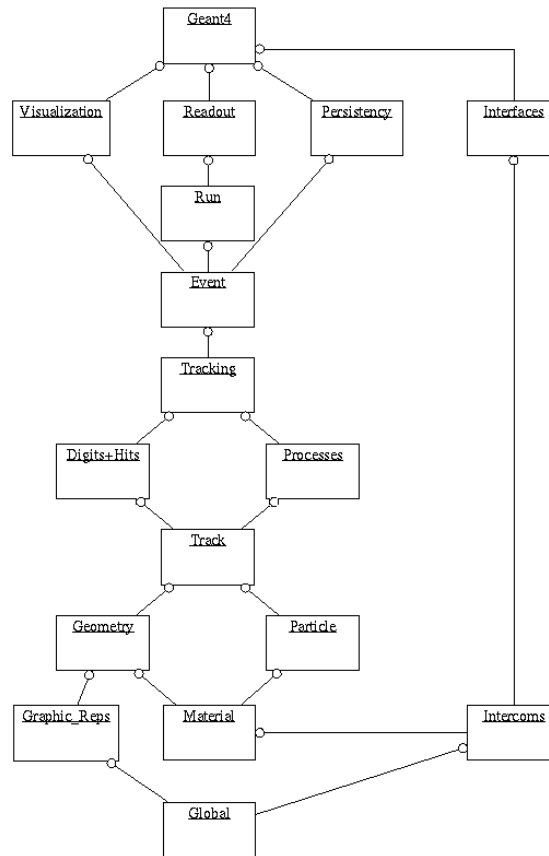


Figure II-1 : Structure globale du code Geant4 : catégories de classes C++ de Geant4 et leurs relations (Collaboration GEANT4 2012b).

III.3. L'architecture d'un code de simulation Geant4

Toute application utilisateur de Geant4 a la même architecture. Le point d'entrée d'une application utilisateur est une méthode principale *main()*. Cette méthode implémente un objet *G4RunManager* qui contrôle l'initialisation et le déroulement de la simulation. Toutes les informations nécessaires issues de trois classes de base abstraites doivent être implémentées par l'utilisateur et déclarées au *G4RunManager* pour construire et exécuter une simulation :

- *G4VUserDetectorConstruction* : pour la construction du détecteur ;
- *G4VUserPhysicsList* : pour définir les particules et les processus physiques à simuler ;
- *G4VUserPrimaryGeneratorAction* : pour générer les particules primaires ;

Dans la classe « *Detector Construction* » dérivant de *G4VUserDetectorConstruction*, la géométrie, les matériaux des éléments du dispositif, les régions sensibles (les grandeurs d'intérêt peuvent être enregistrées dans ces régions) et les attributs de la visualisation sont définis.

Dans la classe « *Physics List* » dérivant de *G4VUserPhysicsList*, l'ensemble des particules, des processus physiques et les seuils de production (« cut ») des particules secondaires sont définis par l'utilisateur.

Processus ou « *process* » : un processus physique est défini comme une classe C++ qui décide quand et comment un type spécifique d'interaction se déroule le long du parcours d'une particule. Geant4 possède une grande variété de processus physiques. Ces processus sont regroupés en sept catégories suivantes : les interactions électromagnétiques, les interactions hadroniques, la désintégration de particule, les interactions photo/lepton-hadron, les interactions optiques, la paramétrisation et le transport (en anglais : *electromagnetic interactions, hadronic interactions, particle decay, photo/lepton-hadron interactions, optical interactions, parameterization et transportation*).

Geant4 fournit une classe de base abstraite *G4VProcess* qui définit l'interface commune de tous les processus physiques dans Geant4. Tous les processus sont dérivés de cette classe. Chaque processus doit spécifier au moins une de ces trois actions : continue – le long du pas (*AlongStep*), discrète – à la fin du pas (*PostStep*) ou stoppée – au repos (*AtRest*). Deux méthodes jouent un rôle important dans le transport de la particule, *GetPhysicalInteractionLength* (*GPIL*) et *DoIt*. La méthode *GPIL* donne la longueur de pas depuis le point courant (espace, temps) jusqu'au prochain point. Cette méthode calcule la probabilité de l'interaction à partir de la section efficace du processus (d'après le modèle physique de Geant4 décrivant cette interaction). La méthode *DoIt* est invoquée à la fin du pas pour réaliser l'interaction en détail, changer l'énergie, la direction, la position de particule incidente et générer les particules secondaires.

Modèle ou « *Model* » : un modèle physique est défini comme une classe C++ dont les méthodes implémentent une interaction en détail, telle que sa cinématique. Un processus physique peut être associé à un ou plusieurs modèles.

Les processus à implémenter pour les applications de radiothérapie (radiothérapie externe, radiothérapie interne, curiethérapie ou protonthérapie) sont les processus physiques électromagnétiques et le processus de transport, qui sont abordés par la suite. Les processus et modèles physiques pour les applications de radiobiologie sont détaillés dans la partie suivante.

Une liste de physique (ou en anglais « *physics list* ») est un ensemble de processus et de modèles physiques associés utilisés dans une simulation, ainsi que la liste des particules élémentaires associées. Certaines listes de physiques sont recommandées par la collaboration Geant4. Pour les applications de radiothérapie, il est recommandé d'utiliser la liste de physique nommée « EM Standard option 3 » qui a notamment été validée par comparaison avec le code de référence EGSnrc pour le calcul de dose point kernel et de pencil beam kernel dans l'eau (Maigne *et al* 2011).

III.4.b. La gestion du transport des particules

Le processus de transport (ou en anglais « *transportation* ») est responsable de la détermination de la limite géométrique d'un pas. Il calcule la longueur d'un pas à la prochaine frontière géométrique. Quand la particule arrive à la frontière, le processus « *Transportation* » localise le prochain volume dans lequel la particule va entrer.

Si la particule chargée est transportée dans un champ électromagnétique, ce processus est responsable de propager cette particule selon l'équation du mouvement. Cette équation de

mouvement peut être fournie par Geant4 ou l'utilisateur peut choisir la méthode d'intégration de cette équation.

Le transport met à jour le temps de vol d'une particule en utilisant sa vitesse initiale. Ce processus est obligatoirement assigné dans la liste de physique (« *physics list* »).

III.4.c. Les processus électromagnétiques

La physique électromagnétique est implémentée dans Geant4 pour simuler les interactions électromagnétiques des leptons, des photons, des hadrons et des ions. Dans la version de Geant4 9.6, les processus électromagnétiques pour les applications de physique médicale sont listés dans la Table II-3 et la Table II-4. Ces processus doivent être associés à un/des modèles qui peuvent être combinés suivant l'énergie de la particule et/ou des régions de détecteur (Ivanchenko *et al* 2012). Deux sous-catégories de modèles de physique électromagnétique sont disponibles dans Geant4: les modèles « Standard » et les modèles « Low Energy ».

Interaction physique	Classe de processus dans Geant4	Classe de modèle dans Geant4, catégorie « Standard »	Gamme en énergie	Classe de modèle dans Geant4, catégorie « Low Energy » (Livermore et PENELOPE)	Gamme en énergie
Effet photoélectrique	G4PhotoElectricEffect	G4PEEffectModel G4PEEffectFluoModel	10 eV-10 TeV	G4LivermorePhotoElectricModel G4LivermorePolarizedPhotoElectricModel G4PenelopePhotoelectricModel	250 eV-100 GeV 100 eV-100 GeV
Diffusion Compton	G4ComptonScattering	G4KleinNishinaCompton G4KleinNishinaModel	10 eV-10 TeV	G4LivermoreComptonModel G4LivermorePolarizedComptonModel G4PenelopeComptonModel	250 eV-100 GeV 100 eV-100 GeV
Diffusion Rayleigh	G4RayleighScattering	-	-	G4LivermoreRayleighModel G4LivermorePolarizedRayleighModel G4PenelopeRayleighModel	250 eV-100 GeV 100 eV-100 GeV
Création de paires	G4GammaConversion	G4BetheHeitlerModel G4PairProductionRelModel	1,022 MeV-10 TeV	G4LivermoreGammaConversionModel G4LivermorePolarizedGammaConversionModel G4PenelopeGammaConversionModel	1,022 MeV-100 GeV 1,022 MeV-100 GeV

Table II-3 : Liste des processus, classes de processus et classes de modèles disponibles pour les photons dans la catégorie « électromagnétique » de Geant4 9.6, pour les deux sous-catégories « Standard » et « Low Energy ». Leur domaine de validité en énergie est indiqué.

Particules	Interaction physique	Classe de processus dans Geant4	Classe de modèle dans Geant4, catégorie « Standard »	Couverture en énergie
Électron Positon	Ionisation	G4eIonisation	G4MollerBhabhaModel G4UniversalFluctuation G4BohrFluctuations	990 eV – 100 TeV
	Émission Bremsstrahlung	G4eBremsstrahlung	G4eBremsstrahlungModel G4UniversalFluctuation	990 eV – 100 TeV
	Diffusion simple	G4CoulombScattering	G4eCoulombScatteringModel	990 eV – 100 TeV
	Diffusion multiple	G4eMultipleScattering	G4UrbanMscModel90 (93, 95) G4WentzelVIModel	990 eV – 100 TeV
	Annihilation de positon	G4eplusAnnihilation		990 eV – 100 TeV
Proton	Ionisation	G4hIonisation	G4BraggIonGasModel G4BetheBlochIonGasModel	990 eV – 100 TeV
	Diffusion multiple	G4hMultipleScattering	G4UrbanMscModel90 (93, 95) G4WentzelVIModel	990 eV – 100 TeV

Table II-4 : Liste des processus, classes de processus et classes de modèles disponibles pour les électrons et protons dans la catégorie « électromagnétique » de Geant4 9.6, pour la sous-catégorie « Standard ». Leur domaine de validité en énergie est indiqué.

III.4.c.1. Les modèles « Standard »

Les modèles physiques « Standard » de Geant4 ont été développés pour simuler le transport des particules dans la matière pour la physique des hautes énergies et les expériences ATLAS (A Toroidal LHC Apparatus), CMS (Compact Muon Solenoid) et LHCb (Large Hadron Collider beauty) qui requièrent une précision et une stabilité des simulations Monte-Carlo de 1% (Apostolakis *et al* 2010). Ces modèles physiques « Standard » sont capables de simuler une grande statistique. Les modèles « Standard » décrivent les processus tels que l'ionisation, l'effet photo-électrique, la diffusion Compton, la diffusion multiple ainsi que les autres processus électromagnétiques¹⁰ des particules avec la matière dans la gamme d'énergie 990 eV à 100 TeV. Ces modèles Standard sont sélectionnés par défaut dans Geant4 et sont basés sur des calculs analytiques. Après les tests que nous avons effectués avec l'exemple TestEm12 simulant le transport d'électrons monoénergétiques dans l'eau liquide, on en déduit que le temps de simulation avec les modèles Standard est environ 1,7 fois plus faible par rapport aux simulations avec les modèles « Low Energy » (Livermore, Penelope). Les modèles de diffusion multiple implémentés dans les modèles Standard sont identiques aux modèles Low Energy de Geant4.

- **Les modèles « Standard » pour les photons:**

Les modèles « Standard » pour les photons comprennent l'effet photo-électrique, la diffusion Compton et la création de paires. Pour l'effet photoélectrique, la classe *G4PEEffectFluoModel*, utilisée par défaut, détermine le libre parcours moyen, l'énergie et la direction de l'électron et prend en compte la désexcitation atomique. Deux modèles, basés sur les sections efficaces de Klein-Nishina, sont disponibles pour l'effet Compton : *G4KleinNishinaCompton* et *G4KleinNishinaModel*. Le premier modèle est le plus rapide ; dans le deuxième modèle, des effets de couche atomique sont pris en compte. Deux modèles sont disponibles pour la création de paires. Le premier modèle est implémenté dans la classe *G4BetheHeitlerModel*, il est dérivé de Geant3 et il est applicable sur une gamme d'énergie inférieure à 100 GeV. Le deuxième modèle, *G4PairProductionRelModel*, est applicable pour les photons de très haute énergie.

- **Les modèles « Standard » pour les électrons:**

L'électron interagit avec les électrons atomiques ou les noyaux par des interactions coulombiennes. Les électrons peuvent subir des interactions élastiques ou inélastiques. Lors d'une interaction élastique, l'électron incident est dévié sans perdre d'énergie (la diffusion). Au cours d'une interaction inélastique, l'électron incident est dévié de sa trajectoire et transfère une partie de son énergie cinétique à un électron atomique ou bien sous forme de rayonnement de freinage (« Bremsstrahlung »). Les modèles « Standard » pour les électrons dans Geant4 comprennent le processus d'ionisation, le « Bremsstrahlung », la diffusion multiple et la diffusion simple.

* **L'ionisation** : la perte d'énergie (le pouvoir d'arrêt) pour l'ionisation du modèle « Standard » est basée sur la formule de Berger-Seltzer dérivée de la théorie de Bethe-Bloch.

¹⁰ http://geant4.web.cern.ch/geant4/collaboration/working_groups/electromagnetic/

La perte d'énergie d'un électron d'énergie cinétique E inférieure au seuil de production de particules secondaires T_{cut} est donnée par la formule suivante :

$$\left. \frac{dE}{dx} \right|_{T < T_{cut}} = 2\pi r_e^2 m c^2 n_{el} \frac{1}{\beta^2} \left[\ln \frac{2(\gamma + 1)}{(I/mc^2)^2} + F^\pm(\tau, \tau_{up}) - \delta \right] \quad \text{Équation II-1}$$

avec :

r_e : rayon de l'électron,

mc^2 : énergie de masse de l'électron,

n_{el} : densité électronique,

I : potentiel moyen d'excitation,

$\beta^2 = 1 - \frac{1}{\gamma^2}$ avec $\gamma = \frac{E}{mc^2}$,

δ : facteur de correction de l'effet de densité,

$F^\pm(\tau, \tau_{up})$: fonction basée sur la section efficace de Möller où $\tau = \gamma - 1$ et $\tau_{up} = \min(\tau_c, \tau_{max})$ avec $\tau_c = \frac{T_{cut}}{m_e c^2}$ et $\tau_{max} = \frac{\tau}{2}$ énergie maximale transférable lors de la collision.

* **Cas des électrons secondaires** : la production des électrons secondaires ayant une énergie supérieure au seuil de production T_{cut} est simulée de façon discrète. La section efficace totale de production est calculée par intégration de la section efficace différentielle :

$$\sigma(Z, E, T) = \int_{T_{cut}}^{T_{max}} \frac{d\sigma(Z, E, T)}{dT} dT \quad \text{Équation II-2}$$

où Z est le numéro atomique du milieu, E est l'énergie de l'électron incident, T_{max} est l'énergie cinétique maximale pouvant être transférée à l'électron secondaire d'énergie T et $d\sigma/dT$ section efficace différentielle basée sur le modèle de Möller. Les angles de l'électron primaire et de l'électron secondaire sont calculés à partir des lois de conservation de l'énergie et de la quantité de mouvement.

* **Rayonnement de freinage** (interaction inélastique avec les noyaux) : dans le modèle « Standard » la section efficace de perte d'énergie due à l'émission de rayonnement de freinage est obtenue par une fonction paramétrée suivant les données de la librairie EEDL (Perkins *et al* 1991b). Les erreurs sur les sections efficaces par rapport aux données expérimentales les plus fiables sont estimées inférieures à 4 – 5 % pour les électrons d'énergie supérieure au MeV et à 6 – 8 % pour les énergies inférieures à 1 MeV (Faddegon *et al* 2008a). Les erreurs sur les pertes d'énergie sont estimées à 5 – 6 % pour les énergies supérieures à 1 MeV, 8 – 10 % sinon (Faddegon *et al* 2008b). L'énergie initiale des photons émis est échantillonnée selon une paramétrisation du spectre de rayonnement de freinage de Seltzer et Berger calculé pour des matériaux de numéro atomique $Z = 6, 13, 29, 47, 74$ et 92 pour des électrons d'énergie comprise entre 1 keV et 10 GeV. Geant4 fait appel à 36 paramètres dans la relation. Ces paramètres reproduisent les tables de Seltzer-Berger avec un

accord à 2 – 3 % en moyenne et une erreur maximale inférieure à 10 – 12 %. Les tables sont en bon accord avec les données expérimentales puisque les écarts ne dépassent pas 10 % en dessous de 50 MeV (Faddegon *et al* 2008a).

* **Diffusion multiple** : la diffusion élastique des électrons est une composante essentielle dans tous les codes de transport. La section efficace du processus de diffusion élastique est proportionnelle au numéro atomique du milieu et inversement proportionnelle à l'énergie de l'électron au carré, de ce fait la probabilité de la diffusion élastique devient très grande aux faibles énergies et une approche par la théorie de la diffusion multiple est incontournable afin d'obtenir des temps de simulation raisonnables. La classe *G4eMultipleScattering* est l'implémentation du processus de diffusion multiple et fait appel par défaut aux modèles développés par Urban (Urban 2006). Urban utilise des fonctions pour calculer les distributions angulaires et les corrections de parcours. Ces fonctions ont été choisies et paramétrées de façon à reproduire les mêmes moments des distributions angulaires et spatiales que celles prédites par la théorie de Lewis (Lewis 1950). La section efficace pour les modèles d'Urban pour les électrons et les positons d'énergie cinétique inférieure à 10 MeV fait appel aux libres parcours moyens calculés pour les électrons et les positons d'énergie cinétique comprise entre 100 eV et 20 MeV dans quinze matériaux (Liljequist and Ismail 1987, Liljequist *et al* 1990). Pour les énergies supérieures à 10 MeV, les modèles font appel à d'autres tables (Mayol and Salvat 1997). Le modèle procède à des interpolations ou des extrapolations linéaires en fonction du numéro atomique et du carré de la vitesse de la particule, β^2 .

- **Les modèles « Standard » pour les protons :**

* **L'ionisation** : la perte d'énergie continue pour les protons d'énergie supérieure à 2 MeV est basée sur la formule de Bethe-Bloch :

$$\frac{dE}{dx} = 2\pi r_e^2 m c^2 n_{el} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2mc^2 \beta^2 \gamma^2 T_{up}}{I^2} \right) - \beta^2 \left(1 + \frac{T_{up}}{T_{max}} \right) - \delta - \frac{2C_e}{Z} + F \right] \quad \text{Équation II-3}$$

avec :

Z : numéro atomique du matériau, pour les protons $z = 1$;

$T_{up} = \min(T_{cut}, T_{max})$ où T_{cut} est l'énergie de coupure, T_{max} l'énergie maximale transférée à l'électron secondaire,

F : correction d'ordre supérieur avec $F = G - S + 2(zL_1 + z^2L_2)$ où G la correction de Mott joue un rôle important à basse énergie, S la correction de taille finie qui prend en compte la distribution spatiale de charge de la particule incidente, L_1 la correction de Barkas représente la collision à distance (Ahlen 1980), L_2 la correction de Bloch joue un rôle important à basse énergie (ICRU-49 1993).

Pour la section efficace du processus d'ionisation des protons d'énergie inférieure à 2 MeV, la formule de Bethe-Bloch n'est plus assez précise. Geant4 utilise une section efficace d'arrêt paramétrée à basse énergie. Ces données paramétrées sont disponibles dans le rapport ICRU 49 (ICRU-49 1993). Dans les modèles « Standard », les interactions de l'atome hydrogène ne sont pas prises en compte.

* **La diffusion multiple** : comme les électrons, la diffusion élastique des protons est une composante essentielle à basse énergie pour simuler les interactions élastiques Coulombiennes des protons avec les noyaux atomiques. La classe *G4hMultipleScattering* est l'implémentation du processus de diffusion multiple et fait appel par défaut aux modèles développés par Urban (Urban 2006). Pour calculer les distributions angulaires et les corrections de parcours, Urban utilise également des modèles de fonctions. Ces fonctions ont été choisies et paramétrées de telle sorte qu'elles donnent les mêmes moments de distributions angulaires et spatiales prédites par la théorie de Lewis (Lewis 1950). Pour les protons d'énergie cinétique inférieure à 10 MeV, la section efficace pour les modèles d'Urban utilise les libres parcours moyens déterminés par des valeurs empiriques de (Liljequist and Ismail 1987, Liljequist *et al* 1990). Pour les protons d'énergie cinétique supérieure à 10 MeV, la section efficace pour les modèles d'Urban utilise la table de Mayol et Salvat (Mayol and Salvat 1997).

III.4.c.2. Les modèles « Low Energy »

Les modèles « Low Energy » (Livermore et PENELOPE) sont des modèles alternatifs pour les particules tels que les photons, les électrons, les positons. Ils sont validés pour des processus électromagnétiques à des énergies plus faibles (250 eV à 100 GeV pour Livermore, et jusqu'à 100 eV pour PENELOPE), que dans le cas des modèles Standard. En plus des interactions électromagnétiques classiques (effet photo-électrique, diffusion Compton, production de paires, émission de rayonnement de freinage, et ionisation), ces modèles disposent de sections efficaces pour décrire les processus à l'échelle de la couche atomique, par exemple : la diffusion Rayleigh, la fluorescence et la production d'électrons Auger.

Le laboratoire LLNL (Lawrence Livermore National Laboratory)¹¹ fournit une collection de données pour le calcul des sections efficaces et pour l'échantillonnage de l'état final des interactions. Les bases de données utilisées dans Geant4 ont été produites à partir de ces données moyennées et renormalisées, rassemblées sous les noms: EPDL97 Evaluated Photons Data Library (Cullen *et al* 1997), EEDL Evaluated Electrons Data Library (Perkins *et al* 1991b), EADL Evaluated Atomic Data Library (Perkins *et al* 1991a). Les énergies de liaison sont basées sur les données de Scofield (Scofield 1975).

Les modèles du code PENELOPE (version 2008) sont également implémentés dans Geant4 pour simuler les processus physiques pour les photons comme la diffusion Compton, l'effet photo-électrique, la production de paires et la diffusion Rayleigh ; et pour les électrons et positons, tels que le rayonnement de freinage, l'ionisation et l'annihilation de positon. Ces modèles couvrent une gamme d'énergie d'une centaine d'eV jusqu'à 1 GeV.

¹¹ <https://www.llnl.gov/>

IV. Geant4-DNA

IV.1. Le projet Geant4-DNA

Le projet Geant4-DNA a été initié par P. Nieminen en 2001 (Agence Spatiale Européenne) afin d'étendre l'outil de simulation Monte-Carlo généraliste Geant4 à la modélisation des interactions des rayonnements ionisants à l'échelle de la cellule biologique et de la molécule d'ADN, particulièrement pour la simulation des effets durant les missions spatiales habitées de longue durée (missions à bord de la Station Spatiale Internationale ou futures missions d'exploration vers Mars). Ce projet est coordonné par Sébastien Incerti (Incerti *et al* 2010a).

Geant4-DNA vise à simuler les trois étapes principales de l'interaction des particules avec le vivant :

1- L'étape « *physique* » : le but est de développer des processus et modèles physiques pour modéliser « pas-à-pas » les interactions physiques élémentaires des particules ionisantes avec la matière biologique (d'abord considérée comme l'eau liquide, puis incluant des matériaux biologiques comme l'ADN). De nombreux modèles physiques ont été implémentés dans Geant4-DNA afin de décrire en détail les interactions radio-induites. Les sections efficaces des processus physiques modélisés de Geant4-DNA présentent un bon accord avec les données expérimentales existantes. Ce travail a été présenté dans la thèse de H. Tran (Tran 2012).

2- L'étape « *physico-chimique et chimique* » : l'objectif est de modéliser la production, la diffusion et les interactions mutuelles des nombreuses espèces moléculaires et radicalaires créées dans le milieu biologique (l'eau liquide) au cours de l'étape physique (Karamitros *et al* 2011, Karamitros 2012).

3- L'étape « *biologique* » : le but est de modéliser les interactions des particules et des espèces chimiques avec la géométrie biologique comme la cellule, la fibre de chromatine, le nucléosome et le brin de l'ADN et de proposer des modèles de réparation des dommages radio-induits.

Ces trois étapes de Geant4-DNA peuvent être combinées pour modéliser des effets directs et indirects induits par des rayonnements ionisants sur les brins de l'ADN (par exemple, nombre de cassures simple ou double brin de l'ADN).

IV.2. Les processus physiques de Geant4-DNA

IV.2.a. Les bases des modèles physiques

La définition des variables, la théorie de Born et la surface de Bethe de l'eau liquide présentées dans les paragraphes suivants sont tirées de (Francis 2007, Tran 2012, Dingfelder *et al* 2000).

IV.2.a.1. Définition des variables

- La section efficace microscopique

La section efficace microscopique σ permet de calculer le nombre moyen de collisions que subit une particule selon un processus d'interaction donné quand cette particule traverse une distance infinitésimale dx dans un matériel. σ est exprimée en $[Longueur]^2$.

- La section efficace macroscopique

La section efficace macroscopique Σ , représente l'inverse de la distance moyenne entre deux collisions successives. Σ est exprimée en $[Longueur]^{-1}$. Elle est déduite de σ par la formule suivante :

$$\Sigma = N \cdot \sigma \quad \text{Équation II-4}$$

$$N = \rho \frac{N_A}{A} \quad \text{Équation II-5}$$

N : nombre de molécules par unité de volume

ρ : masse volumique du milieu

N_A : nombre d'Avogadro

A : masse molaire du milieu

Cette section efficace peut par exemple être obtenue par intégration de la section efficace simplement différentielle (cas de l'ionisation) :

$$\Sigma = \int_0^{E_{max}} \frac{d\Sigma}{dE} dE \quad \text{Équation II-6}$$

E_{max} est le transfert d'énergie maximal.

- La section efficace doublement différentielle

La section efficace doublement différentielle notée $\frac{d^2\Sigma}{dE.dK}$, est la probabilité qu'une particule d'énergie E produise une interaction avec un transfert d'énergie dE et un transfert de moment dK . Elle peut s'exprimer suivant la formule suivante (Dingfelder *et al* 2000) :

$$\frac{d^2\Sigma}{dE.dK} = \frac{1}{\pi \cdot a_0} \frac{1}{T} \frac{1}{K} \eta_2(E, K) \quad \text{Équation II-7}$$

où : $T = \frac{m_{e-}}{M} \tau$, τ est l'énergie cinétique de la particule incidente et m_{e-} la masse de l'électron. M est la masse de particule incidente. η_2 est la surface de Bethe du milieu traversé. (voir paragraphe IV.2.a.3 de ce chapitre).

- La section efficace différentielle

La section efficace simplement différentielle est obtenue par intégration de la section efficace doublement différentielle suivant la formule (Dingfelder *et al* 2000) :

$$\frac{d\Sigma}{dE} = \int_{K_{min}}^{K_{max}} \frac{d^2\Sigma}{dE \cdot dK} \frac{dK}{K}$$

$$\text{ou } \frac{d\Sigma}{dE} = \frac{1}{\pi \cdot a_0 \cdot T} \int_{K_{min}}^{K_{max}} \eta_2(E, K) \frac{dK}{K}$$

K_{min} et K_{max} sont les deux limites (de la magnitude du moment transféré K) dépendant de la particule incidente (masse, énergie).

$$K_{min} = \frac{\sqrt{2M}}{\hbar} (\sqrt{\tau} - \sqrt{\tau - E})$$

$$K_{max} = \frac{\sqrt{2M}}{\hbar} (\sqrt{\tau} + \sqrt{\tau - E})$$

- Le pouvoir d'arrêt

Le pouvoir d'arrêt est défini comme étant l'énergie perdue par une particule par unité de longueur parcourue. Le pouvoir d'arrêt est la perte d'énergie linéique, il est obtenu par la formule suivante :

$$\frac{dE}{dX} = \int_0^{E_{max}} E \frac{d\Sigma}{dE} dE$$

- Les parcours

Il existe plusieurs définitions du parcours pour caractériser le transport d'une particule chargée dans le milieu : la pénétration, le parcours et le parcours projeté Figure II-3.

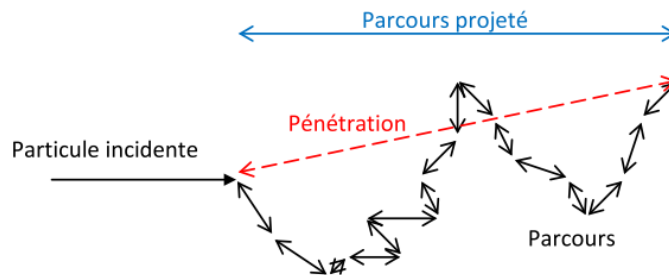


Figure II-3 : Représentation schématique de la pénétration, du parcours et du parcours projeté.

La pénétration : représente la distance $|R_j - R_i|$ où R_i est le point de départ et R_j est le point d'arrêt du suivi de la particule.

Le parcours : représente la somme cumulée des distances entre deux interactions successives jusqu'au point d'arrêt du suivi de la particule.

Le parcours projeté : représente la pénétration projetée sur la direction incidente de la particule.

- La fonction de réponse diélectrique

La fonction de réponse diélectrique $\varepsilon(E, K)$ est une fonction du transfert d'énergie E et du transfert de moment K . On peut utiliser la fonction de réponse diélectrique pour le calcul des sections efficaces (Bethe 1930, Fano 1963, Inokuti 1971). Par exemple, Dingfelder et al (Dingfelder *et al* 1998) ont construit un ensemble de données complet sur $\varepsilon(E, K)$ pour déterminer les sections efficaces de la diffusion inélastique des électrons dans l'eau liquide qui sont utilisées dans les calculs de structure de trace.

IV.2.a.2. La théorie de Born

Geant4-DNA propose des modèles reposant sur la théorie de Born comme expliquée par Dingfelder (Dingfelder *et al* 2000). Cette théorie permet de calculer les pertes d'énergie des particules chargées qui traversent un milieu. Ces pertes sont dues aux collisions inélastiques de la particule incidente avec les électrons du milieu. En général, la théorie de Born est applicable si la vitesse de la particule incidente est très grande devant la vitesse des électrons orbitaux de l'atome cible (Dingfelder *et al* 2000). Pour les électrons, elle est applicable pour des énergies cinétiques supérieures à 50 eV. En dessous de 50 eV, on peut utiliser des modèles semi-empiriques comme par exemple celui de Paretzke (Paretzke 1988). Pour les protons dans l'eau, la théorie de Born est applicable pour des énergies cinétiques supérieures à 500 keV. En dessous, des corrections semi-empiriques doivent être apportées.

IV.2.a.3. Surface de Bethe de l'eau liquide

Pour les molécules d'eau liquide, Geant4-DNA considère 5 états d'excitation ($A1B1, B1A1, Ryd A + B, Ryd C + D$, la bande diffuse) et 5 états d'ionisation ($1b1, 3a1, 1b2, 2a1$, la couche K de l'oxygène). Les énergies d'ionisation pour chaque couche de la molécule d'eau sont : 10,79 eV (couche 1), 13,39 eV (couche 2), 16,05 eV (couche 3), 32,30 eV (couche 4), 539,00 eV (couche K) (Dingfelder *et al* 1998, Emfietzoglou 2003). Les énergies d'excitation pour chaque couche de la molécule d'eau sont : 8,22 eV (couche 1), 10,00 eV (couche 2), 11,24 eV (couche 3), 12,61 eV (couche 4), 13,77 eV (couche 5) (Dingfelder *et al* 1998, Emfietzoglou 2003).

Dans le cas de l'ionisation, la théorie de Born est utilisée pour les 4 couches de valence. Dans le cas de l'ionisation de la couche K de l'oxygène, dont l'énergie de liaison est $\sim 539,7$ eV, les transferts d'énergie étant relativement grands, la méthode d'approximation binaire « BEA » (Binary Encounter Approximation) est utilisée. Cette approximation considère une collision entre deux particules sans tenir compte de l'environnement et des autres particules à proximité.

La surface de Bethe est une représentation de la fonction de réponse diélectrique pour l'eau liquide en fonction de l'énergie transférée et de la magnitude du moment transféré. Elle peut être calculée (Dingfelder and Inokuti 1999). Cette surface de Bethe et la théorie de Born sont utilisées pour calculer des sections efficaces inélastiques pour des électrons, protons de faibles énergies et les particules alpha à basse énergie dans l'eau liquide.

IV.2.a.4. Données disponibles

Les modèles de section efficaces de Geant4-DNA et des données expérimentales utilisées pour valider ces modèles sont listés dans la Table II-5 suivante :

Références	Particules	Grandeurs physiques	Milieu
Modèles de sections efficaces			
(Dingfelder <i>et al</i> 1998, Dingfelder and Inokuti 1999, Dingfelder <i>et al</i> 2000, Emfietzoglou and Moscovitch 2002, Emfietzoglou 2002, 2003, Emfietzoglou <i>et al</i> 2003, Emfietzoglou and Nikjoo 2005)	e-, p	Surface de Bethe Sections efficaces de collision inélastique	Eau (l)
(Champion <i>et al</i> 2009)	e-	Section efficace de diffusion élastique	Eau (l)
(Dingfelder <i>et al</i> 2005)	He, He+, He++	Sections efficaces de collision inélastique	Eau (l)
Données expérimentales utilisées pour la validation de Geant4-DNA			
(Danjo and Nishimura 1985, Katase <i>et al</i> 1986, Shyn and Grafe 1992, Johnstone and Newell 1991, Cho <i>et al</i> 2004, Sueoka <i>et al</i> 1986, Szmytkowski 1987, Zecca <i>et al</i> 1987, Saglam and Aktekin 1990, Hilgner <i>et al</i> 1969)	e-	Section efficace de diffusion élastique	Eau (v)
(Muñoz <i>et al</i> 2008)	e-	Section efficace d'excitation	Eau (v)
(Schutten 1966, Olivero <i>et al</i> 1972, Bolorizadeh and Rudd 1986, Khare and Meath 1987, Djurić <i>et al</i> 1988, Rao <i>et al</i> 1995, Straub <i>et al</i> 1998, Opal <i>et al</i> 1972, Vroom and Palmer 1977)	e-	Section efficace d'ionisation	Eau (v)
(Rudd <i>et al</i> 1985, Bolorizadeh and Rudd 1986, Toburen and Wilson 1977)	Proton	Section efficace d'ionisation	Eau (v)
(Lindsay 1997, Koopman 1968, Toburen <i>et al</i> 1968, Coplan and Ogilvie 1970, Dagnac <i>et al</i> 1970)	Proton	Section efficace du transfert de charge	Eau (v)
(Rudolph and Melton 1966, Rudd <i>et al</i> 1985, Toburen <i>et al</i> 1980)	He, He+, He++	Section efficace d'ionisation	Eau (v)
(Rudd <i>et al</i> 1985, Sataka <i>et al</i> 1990)	He, He+, He++	Section efficace du transfert de charge	Eau (v) et gaz
(ICRU-16 1970, ICRU-37 1984, ICRU-49 1993, IAEA 1995)	e-, proton, He	Parcours et pouvoir d'arrêt	Eau (v)

Table II-5 : Données utilisées dans Geant4-DNA pour les sections efficaces dans l'eau (l : phase liquide, v : phase gazeuse).

La comparaison des sections efficaces avec les données expérimentales présentée dans les paragraphes suivants est tirée de (Incerti *et al* 2010b, Tran 2012).

IV.2.b. Processus et modèles physiques pour les électrons

Les processus physiques de Geant4-DNA disponibles dans la version Geant4 9.6 (2013) pour le transport des électrons dans l'eau liquide sont: la diffusion élastique, l'ionisation, l'excitation électronique, l'excitation vibrationnelle et l'attachement moléculaire. Ces processus physiques couvrent une gamme en énergie de quelque eV à 1 MeV . L'ensemble des modèles disponibles pour les électrons est illustré dans la Table II-6.

Processus physique	Classe de processus dans Geant4	Classe de modèle dans Geant4	Gamme d'énergie	Energie de coupure	Type de modèle
Diffusion élastique	G4DNAElastic	G4DNAScreenedRutherfordElasticModel	0 eV-1 MeV	9 eV	Analytique
		G4DNAChampionElasticModel	0 eV-1 MeV	7,4 eV	Interpolation de tables
Excitation	G4DNAExcitation	G4DNABornExcitationModel	9 eV-1 MeV	-	Interpolation de tables
Ionisation	G4DNAIonisation	G4DNABornIonisationModel	11 eV-1 MeV	-	Interpolation de tables
Excitation Vibrationnelle	G4DNAVibExcitation	G4DNASancheExcitationModel	2 eV-100 eV	-	Interpolation de tables
Attachement	G4DNAAttachment	G4DNAMeltonAttachmentModel	4 eV-13 eV	-	Interpolation

Table II-6 : Liste des processus, classes de processus et classes de modèles Geant4-DNA disponibles dans Geant4 9.6 pour les électrons.

IV.2.b.1. La diffusion élastique

Geant4-DNA propose deux modèles pour la simulation de la diffusion élastique des électrons dans l'eau liquide. Ces modèles sont basés sur la théorie de Rutherford ou sur la théorie des ondes partielles (Champion *et al* 2009).

- Les sections efficaces totales

Le modèle « Screened Rutherford » basé sur la théorie de Rutherford inclut la formule semi-empirique de Brenner et Zaider pour l'eau en phase vapeur (Brenner and Zaider 1983). Le modèle en ondes partielles est appliqué directement pour l'eau liquide.

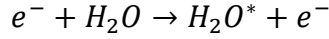
Les sections efficaces de la diffusion élastique totale comparées entre ces deux modèles et les données expérimentales (dans l'eau en phase gazeuse) publiées par (Danjo and Nishimura 1985, Katase *et al* 1986, Johnstone and Newell 1991, Shyn and Grafe 1992, Cho *et al* 2004, ICRU-77 2007, Sueoka *et al* 1986, Szmytkowski 1987, Zecca *et al* 1987, Saglam and Aktekin 1990) ont été publiées par Incerti *et al* (Incerti *et al* 2010b).

- Les sections efficaces différentielles

La comparaison de la section efficace différentielle du modèle « Screened Rutherford » et celle du modèle en ondes partielles (Champion *et al* 2009) avec des données expérimentales dans l'eau en phase vapeur de (Danjo and Nishimura 1985, Hilgner *et al* 1969, Katase *et al* 1986, Shyn and Grafe 1992) à des énergies incidentes de 100 eV, 200 eV, 500 eV et 1 keV montre des écarts importants entre le modèle « Screened Rutherford » et les données expérimentales. Cet écart est plus faible avec le modèle en ondes partielles à basse énergie (7,4 eV). En conclusion, le modèle en ondes partielles donne un meilleur accord avec les données expérimentales et les recommandations de (ICRU-77 2007) que le modèle « Screened Rutherford ».

IV.2.b.2. L'excitation

Le processus d'excitation peut s'écrire sous la forme :

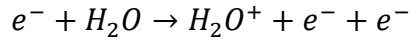


Équation II-12

Le modèle du processus d'excitation de l'eau liquide dans Geant4-DNA est basé sur la première approximation de Born et utilise des données optiques de (Heller *et al* 1974) avec des corrections semi-empiriques à basse énergie proposées par (Emfietzoglou and Nikjoo 2005). Ce modèle est comparé avec les seules données expérimentales de (Muñoz *et al* 2008) en dessous de 100 eV. Il y a un écart important entre les données expérimentales de (Muñoz *et al* 2008) et le modèle de Geant4-DNA. Toutefois, à cause du manque de données expérimentales complémentaires, on ne peut pas tirer de conclusion sur la validation du modèle d'excitation.

IV.2.b.3. L'ionisation

Le processus d'ionisation peut s'écrire sous la forme :



Équation II-13

- La section efficace totale

Le modèle du processus d'ionisation de l'eau dans Geant4-DNA est aussi basé sur la première approximation de Born et utilise les données expérimentales optiques de (Heller *et al* 1974). La section efficace totale de ce modèle a été comparée aux données expérimentales de (Olivero *et al* 1972, Straub *et al* 1998, Schutten 1966, Bolorizadeh and Rudd 1986, Djurić *et al* 1988, Khare and Meath 1987) sur les trois gammes d'énergie (de 11 eV à 1 MeV; de 11 eV à 100 eV; de 100 eV à 1 MeV). Il y a un bon accord global sur ces gammes d'énergie entre ces données expérimentales et le modèle Geant4-DNA, excepté un écart important avec les données de Rao et al (Rao *et al* 1995).

- La section efficace différentielle

La section efficace différentielle du processus d'ionisation en fonction de l'énergie des électrons secondaires émis est comparée avec les données expérimentales de (Opal *et al* 1972, Vroom and Palmer 1977, Bolorizadeh and Rudd 1986) pour plusieurs énergies incidentes (50 eV, 100 eV, 200 eV, 300 eV, 500 eV, 1 keV, 2 keV, 5 keV et 10 keV). Il y a un bon accord pour des transferts d'énergie aux électrons secondaires supérieurs à 10 eV.

Le modèle du processus d'excitation vibrationnelle pour les électrons dans Geant4-DNA simule la vibration et la rotation des molécules d'eau pour des électrons d'énergie inférieure à 8 eV (e_{se}^{-}). Ce modèle est basé sur les données expérimentales de Michaud et al (Michaud *et al* 2003).

IV.2.b.4. L'attachement

Le modèle du processus d'attachement d'électron (combinaison d'un électron avec un atome ou une molécule neutre pour former un ion négatif) dans Geant4-DNA est valable pour les électrons d'énergie comprise entre 8 eV et 13 eV. Ce modèle est basé sur les données expérimentales de Melton (Melton 1972).

IV.2.b.5. Parcours et pouvoir d'arrêt

Dans (Incerti *et al* 2010b), le pouvoir d'arrêt pour des électrons a été calculé à partir des sections efficaces d'excitation et d'ionisation de Geant4-DNA en utilisant le formalisme de (Uehara *et al* 1993) puis a été comparé avec les recommandations internationales, telles que le rapport 16 de l'ICRU (ICRU-16 1970), le rapport 37 de l'ICRU (ICRU-37 1984), le rapport de l'IAEA-TECDOC-0799 (IAEA 1995), le Handbook of Radiation Chemistry (Tabata *et al* 1991) et le Handbook of Radiation Measurements and Protection (Brodsky 1978). Un bon accord de Geant4-DNA est trouvé avec les recommandations.

Le parcours, la pénétration et le parcours projeté en fonction de l'énergie incidente des électrons dans l'eau liquide sont calculés sur une gamme d'énergie de 10 eV à 1 MeV avec Geant4-DNA (Tran 2012) et comparés avec les données de l'ICRU 37 (ICRU-37 1984) et de Meesungnoen *et al* (Meesungnoen *et al* 2002). Un bon accord général entre les différentes grandeurs au-delà de 10 keV a été montré. En dessous de 10 keV, il y a un écart entre les parcours calculés de Geant4-DNA et les données de (ICRU-37 1984) et de (Meesungnoen *et al* 2002).

IV.2.c. Processus et modèles physiques pour les protons et les atomes d'hydrogène

Les processus et les modèles physiques de Geant4-DNA disponibles dans la version Geant4 9.6 pour la simulation des interactions des protons et des atomes d'hydrogène dans l'eau liquide sont présentés dans la Table II-7 sur une gamme d'énergie de 0 keV à 100 MeV.

Processus physique	Classe de processus dans Geant4	Classe de modèle dans Geant4	Gamme d'énergie	Energie de coupure	Type de modèle
Proton					
Excitation électronique	G4DNAExcitation	G4DNAMillerGreenExcitationModel	10 eV-500 keV	-	Analytique
		G4DNABornExcitationModel	500 keV-100 MeV	-	Interpolation de tables
Ionisation	G4DNAIonisation	G4DNARuddIonisationModel	0 eV-500 keV	100 eV	Interpolation de tables
		G4DNABornIonisationModel	500 keV-100 MeV	-	Interpolation de tables
Capture électronique	G4DNAChargeDecrease	G4DNADingfelderChargeDecreaseModel	100 eV-100 MeV	-	Analytique
Hydrogène (atome neutre)					
Excitation électronique	G4DNAExcitation	G4DNAMillerGreenExcitationModel	10 eV-500 keV	-	Analytique
Ionisation	G4DNAIonisation	G4DNARuddIonisationModel	0 keV-100 MeV	100 eV	Interpolation de tables
Augmentation de charge	G4DNAChargeIncrease	G4DNADingfelderChargeIncreaseModel	100 eV-100 MeV	-	Analytique

Table II-7 : Liste des processus, classes de processus et classes de modèles Geant4-DNA disponibles dans Geant4 9.6 pour les protons et les atomes d'hydrogène.

IV.2.c.1. L'ionisation

Le processus d'ionisation des protons dans l'eau liquide peut s'écrire sous la forme :



La section efficace du processus d'ionisation des protons est calculée en utilisant le modèle de Rudd sur une gamme d'énergie de 0 *eV* à 500 *keV* et le modèle de Born sur une gamme d'énergie de 500 *keV* à 100 *MeV*, comme décrit en détail dans (Rudd *et al* 1985, Dingfelder *et al* 2000). Le modèle de Rudd est basé sur une approche semi-empirique qui corrige la théorie de Born.

- La section efficace totale

La comparaison de la section efficace totale du processus d'ionisation des protons dans l'eau liquide pour ces deux modèles avec les données expérimentales (Rudd *et al* 1985, Bolorizadeh and Rudd 1986), des mesures sur accélérateur Van de Graaff (Pacific Northwest Laboratories – PNL)¹² et des mesures sur accélérateur tandem Van de Graaff (à l'Université de Nebraska – Lincoln – UNL) donne un bon accord global à toutes les énergies excepté sur la gamme 70 *keV* – 300 *keV*.

- La section efficace différentielle

La section efficace différentielle pour les deux modèles est comparée avec des données expérimentales (Toburen and Wilson 1977, Bolorizadeh and Rudd 1986) aux énergies incidentes de 100 *keV*, 150 *keV*, 500 *keV* et 1,5 *MeV*. Geant4-DNA est en accord raisonnable avec les données expérimentales en particulier pour les électrons émis d'énergie supérieure à 10 *eV*.

IV.2.c.2. L'excitation

Le processus d'excitation des protons dans l'eau liquide peut s'écrire sous la forme :



Le processus d'excitation de l'eau liquide par les protons a été implémenté dans Geant4-DNA en suivant les travaux de (Dingfelder *et al* 2000). Il est basé sur les théories de Born et de Bethe au-delà de 500 *keV*, et utilise une mise à l'échelle en vitesse du modèle d'excitation par les électrons en-dessous de 500 *keV*. Il n'existe aucune mesure expérimentale qui permettrait de vérifier le modèle implémenté dans Geant4-DNA.

IV.2.c.3. Le transfert de charge

Le processus de transfert de charge des protons dans l'eau liquide peut s'écrire sous la forme :



Les processus de transfert de charge pour les protons à basse énergie (en dessous de 100 *keV* environ) ne peuvent pas être négligés. Ces processus se produisent quand un proton incident capture un électron dans le milieu et devient un atome hydrogène neutre (diminution de charge ou capture d'électron). Après la capture d'électron, cet atome hydrogène peut perdre un électron à son tour et redevenir un proton (augmentation de charge ou perte d'électron).

¹² <http://www.pnl.gov/>

Les modèles de transfert de charge pour les protons dans l'eau liquide de Geant4-DNA sont basés sur les formules semi-empiriques de Dingfelder et al (Dingfelder *et al* 2000). Ces modèles donnent un bon accord avec les données expérimentales (Dagnac *et al* 1970, Toburen *et al* 1968) (Dingfelder *et al* 2000). Les données expérimentales de Chambers et al dévient de façon significative. Les données de Cable (Koopman 1968) et de (Coplan and Ogilvie 1970) n'ont pas été prises en compte dans l'analyse à cause de leur écart trop important par rapport au modèle de diminution de charge de Geant4-DNA.

Les pouvoirs d'arrêt calculés à partir des modèles de sections efficaces (ionisation, excitation et changement de charge) des protons et des atomes d'hydrogène dans l'eau liquide de Geant4-DNA ont été comparés en utilisant le formalisme de Dingfelder et al (Dingfelder *et al* 2000) aux recommandations de la littérature telles que le rapport ICRU-16 , le Handbook of Radiation Chimistry (Tabata *et al* 1991), le Handbook of Radiation Measurement and Protection (Brodsky 1978), et le rapport ICRU-49 (eau liquide et vapeur d'eau) (ICRU-49 1993). La section efficace de pouvoir d'arrêt des protons dans l'eau liquide calculée dans Geant4-DNA donne un bon accord avec les données du rapport ICRU-49 dans la phase liquide de l'eau.

Le parcours, la pénétration et le parcours projeté ont également été calculés dans Geant4-DNA sur une gamme d'énergie de 100 *eV* à 10 *MeV* et comparés avec les données du rapport ICRU-49. Il y a un bon accord à haute énergie et une différence en-dessous de 100 *keV*. Cette différence peut être due à l'absence du modèle de diffusion élastique des protons et des atomes hydrogène.

IV.2.d. Processus et modèles physiques pour les différents états de charge de l'hélium

Les modèles et processus physiques de Geant4-DNA pour simuler les interactions des alphas (He^{2+}) et de leurs états de charge dans l'eau liquide sur une gamme d'énergie de 0 *keV* à 400 *MeV* sont illustrés dans la Table II-8.

Processus physique	Classe de processus dans Geant4	Classe de modèle dans Geant4	Gamme d'énergie	Energie de coupure	Type de modèle
$^4\text{He}^{2+}$					
Excitation électronique	G4DNAExcitation	G4DNAMillerGreenExcitationModel	1 keV-400 MeV	-	Analytique
Ionisation	G4DNAIonisation	G4DNARuddIonisationModel	0 keV-400 MeV	1 keV	Interpolation de tables
Diminution de charge	G4DNAChargeDecrease	G4DNADingfelderChargeDecreaseModel	1 keV-400 MeV	-	Analytique
$^4\text{He}^+$					
Excitation électronique	G4DNAExcitation	G4DNAMillerGreenExcitationModel	1 keV-400 MeV	-	Analytique
Ionisation	G4DNAIonisation	G4DNARuddIonisationModel	0 keV-400 MeV	1 keV	Interpolation de tables
Diminution de charge	G4DNAChargeDecrease	G4DNADingfelderChargeDecreaseModel	1 keV-400 MeV	-	Analytique
Augmentation de charge	G4DNAChargeIncrease	G4DNADingfelderChargeIncreaseModel	1 keV-400 MeV	-	Analytique
$^4\text{He}^0$					
Excitation électronique	G4DNAExcitation	G4DNAMillerGreenExcitationModel	1 keV-400 MeV	-	Analytique

Ionisation	G4DNAIonisation	G4DNAruddIonisationModel	0 keV-400 MeV	1 keV	Interpolation de tables
Augmentation de charge	G4DNAChargeIncrease	G4DNADingfelderChargeIncreaseModel	1 keV-400 MeV	-	Analytique

Table II-8 : Liste des processus, classes de processus et classes de modèles Geant4-DNA disponibles dans Geant4 9.6 pour les alphas et leurs états de charge.

IV.2.d.1. L'excitation

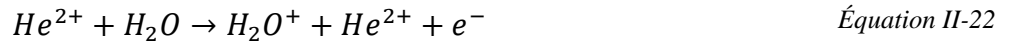
Le processus d'excitation des alphas et de ses états de charge dans l'eau liquide peut s'écrire sont les suivants:



Les sections efficaces totales du processus d'excitation pour He^0 , He^+ , He^{2+} dans l'eau liquide sont calculées par le modèle de Miller et Green (Miller and Green 1973). Il n'existe pas de données expérimentales sur la section efficace du processus d'excitation des atomes d'hélium et de leurs états de charge. Il n'y a donc pas de comparaison possible.

IV.2.d.2. L'ionisation

Le processus d'ionisation des alphas et de ses états de charge dans l'eau liquide peuvent s'écrire:



- La section efficace totale

La section efficace totale du processus d'ionisation des He^0 , He^+ et He^{2+} dans l'eau liquide a été calculée à partir des travaux de (Dingfelder *et al* 2005). Ces modèles utilisent une mise à l'échelle en vitesse appliquée sur la section efficace des protons dans l'eau liquide. La section efficace totale de ces modèles a été comparée avec l'ensemble de données expérimentales dans la vapeur de l'eau obtenues par (Rudolph and Melton 1966, Rudd *et al* 1985, Toburen *et al* 1980). Entre les modèles et les données expérimentales, il y a un écart significatif en dessous de 100 keV ne permettant pas de faire un test statistique.

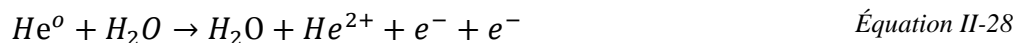
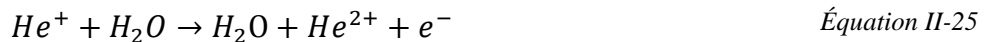
- La section efficace différentielle

La section efficace différentielle du processus d'ionisation pour des particules He^+ et He^{2+} dans l'eau liquide a été calculée par le modèle de Rudd (Rudd *et al* 1985) aux deux énergies incidentes (200 et 500 keV/u), en fonction de l'énergie transférée aux électrons secondaires. La comparaison entre les sections efficaces différentielles calculées par Geant4-DNA avec les données expérimentales de (Toburen *et al* 1980) a été effectuée. La section

efficace différentielle des He^+ est en bon accord avec les données expérimentales, en particulier en dessous de 100 eV.

IV.2.d.3. Le transfert de charge

Les processus de transfert de charge des alphas et de leurs états de charge dans l'eau liquide sont les suivants:



Les sections efficaces du processus de transfert de charge dans Geant4-DNA pour les particules He^0 , He^+ , He^{2+} dans l'eau liquide sont calculées d'après (Dingfelder *et al* 2005). Ce modèle semi-empirique utilise les paramètres obtenus à partir des données expérimentales pour la vapeur d'eau. La comparaison de la section efficace totale entre les modèles de Geant4-DNA avec les données expérimentales dans la phase vapeur de (Rudd *et al* 1985) pour les He^+ et He^{2+} , et de (Sataka *et al* 1990) pour les He^0 et He^+ donne un bon accord sauf pour les données de (Sataka *et al* 1990) pour la transition de He^+ à He^{2+} .

IV.2.d.4. Parcours et pouvoirs d'arrêt

Les pouvoirs d'arrêt calculés à partir des modèles (ionisation, excitation et de changement de charge) de Geant4-DNA pour les alphas et leurs états de charge dans l'eau liquide sur une gamme d'énergie de 1 keV à 10 MeV, en utilisant le formalisme de Dingfelder et al (Dingfelder *et al* 2005) sont comparés avec les données du rapport ICRU-49. Un bon accord a été obtenu entre Geant4-DNA et les données de l'ICRU-49 dans l'eau liquide

La pénétration, le parcours projeté et le parcours pour les alphas dans l'eau liquide sur une gamme d'énergie de 1 keV à 10 MeV calculés par Geant4-DNA sont comparés avec les données du rapport de ICRU-49. Il y a un bon accord entre Geant4-DNA avec les données de ICRU-49 à haute énergie, et une différence en-dessous de 100 keV. Cette différence peut être due à l'absence du modèle diffusion élastique des particules alphas.

IV.2.e. Les processus et modèles physiques pour les particules lourdes

Le processus d'ionisation des particules lourdes (carbone, azote, oxygène et fer) dans l'eau liquide est disponible dans Geant4-DNA sur une gamme d'énergie de 0,5 MeV/u à 10^6 MeV/u et illustré dans la Table II-9.

Processus physique	Classe de processus dans Geant4	Classe de modèle dans Geant4	Gamme d'énergie	Energie de coupure	Type de modélisation
C, N, O, Fe					
Ionisation	G4DNAIonisation	G4DNA RUDDIonisationExtendedModel	0,5 MeV/u-10 ⁶ MeV/u	0,5 MeV/u	Interpolation

Table II-9 : Liste des processus, classes de processus et classes de modèles Geant4-DNA disponibles dans Geant4 9.6 pour les particules lourdes.

La section efficace totale du processus d'ionisation pour des ions lourds est basée sur la section efficace des protons multipliée par la charge du noyau d'ion (Francis *et al* 2011).

IV.2.f. Les processus et modèles physiques pour les photons

Geant4 fournit des processus physiques électromagnétiques pour simuler des interactions des photons (voir paragraphe III.4 de ce chapitre). Ils sont intégrés et combinés avec les processus physiques de Geant4-DNA (Ivanchenko *et al* 2012). Les processus Livermore sont par défaut dans la « physics list » de Geant4-DNA pour les photons.

IV.3. Les processus chimiques de Geant4-DNA

Des processus prototypes pour simuler la radiolyse de l'eau ont été développés dans Geant4 dans la cadre du projet Geant4-DNA (Karamitros *et al* 2011). Au cours de la phase chimique, Geant4-DNA est capable de générer, de suivre des espèces chimiques et de gérer leurs interactions mutuelles (après la phase physique, jusqu'à 10⁻⁶ secondes).

Le prototype fournit un gestionnaire d'étapes qui peut gérer la diffusion et la réaction des espèces chimiques. Ce gestionnaire est appelé le modèle « étape-par-étape » qui est basé sur l'étape temporelle dynamique proposé par Michalik et al (Michalik *et al* 1998). Ce modèle comprend :

- la diffusion Brownienne : la diffusion Smoluchowski pour les produits de la radiolyse de l'eau a été mise en œuvre sans prendre en compte le transport dans le champ électromagnétique ;
- les réactions chimiques : le critère retenu pour la réalisation des réactions entre deux espèces chimiques est la distance entre ces deux espèces. Si cette distance est plus faible que le rayon de réaction calculé, la réaction chimique a lieu. Une correction est appliquée pour prendre en compte le fait que les deux espèces peuvent interagir au cours de l'étape comme décrit dans (Hamm *et al* 1998).

IV.3.a. Le principe de la simulation

La simulation de la phase chimique est divisée en tranches de temps.

Avant de déplacer les espèces chimiques, le temps de rencontre pour chaque paire de molécules est calculé. Le temps de rencontre minimum est sélectionné comme le temps pour la prochaine étape et la paire correspondante est enregistrée. Puis, toutes les molécules sont déplacées au cours de la tranche de temps correspondante. Dans ce cas, des molécules enregistrées peuvent interagir mutuellement, elles sont remplacées par les produits de réaction

correspondants. Afin de réduire le temps de simulation, l'utilisateur peut fournir le temps d'étape minimum en ce qui concerne le temps total de simulation comme proposé dans (Kreipl *et al* 2009). Dans ce cas, le modèle pour la diffusion Brownienne est utilisé pour le calcul des réactions rencontrées (Green 1988).

IV.3.b. Des espèces moléculaires, des réactions chimiques et des paramètres

Les espèces moléculaires et les réactions ont été identifiées à partir du code PARTRAC et référencées dans (Kreipl *et al* 2009). Les paramètres pour la simulation comme les taux de réaction, les coefficients de diffusion et les rapports de branchement des réactions peuvent être prédits par les simulations de dynamique moléculaire 'ab initio' comme dans (Gageot *et al* 2007, 2010).

V. GATE: Geant4 Application for Tomographic Emission and Radiation Therapy

V.1. Les enjeux d'une plate-forme Monte-Carlo dédiée à la physique médicale

La plateforme de simulation Monte-Carlo GATE est basée sur Geant4 et développée par la collaboration OpenGATE depuis 2002. Elle a été distribuée la première fois en 2004 (Jan *et al* 2004) et était initialement dédiée à la simulation des images d'examen de médecine nucléaire : scintigraphie, imagerie TEP (Tomographie par Emission de Positrons) et TEMP (Tomographie par Emission Mono-Photonique). Concernant l'utilisation de GATE pour la radiothérapie, une mise à jour conséquente (Jan *et al* 2011) a été proposée dans la distribution de GATE 6.0.0 (compatible avec Geant4 9.1 et Geant4 9.2) rendue publique en février 2010. Cette évolution majeure de GATE est principalement due à l'intégration d'outils spécifiques à la radiothérapie permettant ainsi des simulations complètes de traitement et d'imagerie associée ; cette nouveauté est pertinente autant pour les traitements de radiothérapie guidée par l'image (IGRT) que pour les traitements de hadronthérapie nécessitant une imagerie TEP à temps de vol associée. De plus, cette version de GATE apporte des outils pour la modélisation de scanner CT : description de sources RX, inclusion de modules prédéfinis pour la géométrie des détecteurs et techniques de réduction de variance.

La plateforme GATE a été élaborée en suivant les objectifs principaux suivants :

Une facilité d'utilisation : le code doit être accessible à l'ensemble de la communauté de physique médicale sans aucune connaissance du C++.

De vastes possibilités d'utilisation : le code doit fournir des concepts assez généraux pour être utilisé par l'ensemble des techniques diagnostiques et de thérapie.

En constante évolution : il doit être possible d'ajouter de nouvelles applications.

Pour des simulations réalistes : les notions de temps et de mouvement (patient, caméra, accélérateur) doivent être intégrées au code.

La collaboration OpenGATE, regroupant 21 laboratoires internationaux, est chargée d'assurer les développements, la documentation et la validation de la plateforme en fonction

des distributions publiques de Geant4. De 2004 à 2013, seize versions de GATE ont été rendues publiques, la prochaine version GATE v7 (cette version de GATE v7 est basé sur la version Geant4 9.6) sera distribuée courant 2014. La communauté d'utilisateurs est estimée environ à 3500 personnes dans le monde.

V.2. La structure et les caractéristiques du code

La Figure II-4 représente l'architecture de GATE qui encapsule les librairies de Geant4 dans un ensemble de couches écrites en C++ regroupées au sein de deux couches principales, les couches développeur et utilisateur.

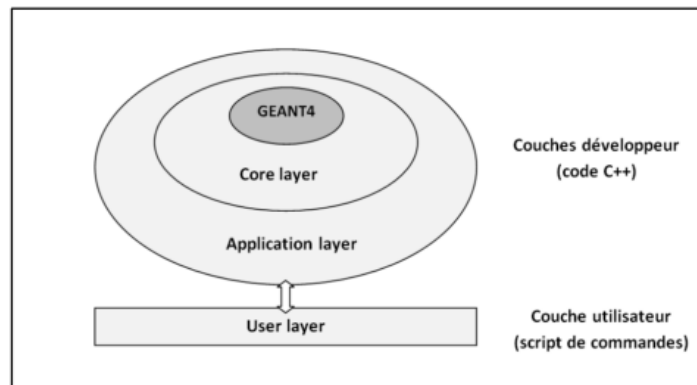


Figure II-4 : Architecture en 3 couches de GATE.

La couche de base (« Core layer ») est la plus près du noyau Geant4. Elle regroupe les classes de base nécessaires à la construction de la géométrie, les sources, les processus et modèles physiques, le « *tracking* » des particules, la gestion du temps, la génération des événements et la gestion de la visualisation. Une autre caractéristique importante introduite dans la couche de base est le concept d'*Actor* et de *Filter* (voir ci-dessous).

La couche d'application (« Application layer ») regroupe un ensemble de classes dérivées des classes de base. Elle implémente les objets issus des besoins spécifiques pour l'imagerie ou bien la radiothérapie. Cette couche n'est pas figée, les utilisateurs peuvent étendre les fonctionnalités de GATE en développant de nouvelles classes à l'intérieur de cette couche.

La couche utilisateur regroupe les mécanismes nécessaires pour lancer une simulation en mode batch. Pour décrire, initialiser et exécuter une simulation, l'utilisateur peut utiliser uniquement un fichier ASCII contenant des lignes de commandes, sans aucune connaissance du C++.

Pendant un examen (imagerie ou thérapie), la gestion du temps et du mouvement au cours d'une simulation est très importante, en effet les systèmes d'acquisition sont animés de mouvements de translation ou de rotation, les mouvements du patient (respiration, battements de cœur), l'évolution du radiotraceur dans l'espace et le temps ainsi que la décroissance radioactive du radioisotope ont une influence sur l'examen. Au cours d'une simulation, comme les techniques Monte-Carlo nécessitent une géométrie statique, pour représenter les mouvements dans GATE, la simulation totale est divisée en étapes élémentaires statiques. À chaque étape, la géométrie et l'activité des sources sont mises à jour.

V.3. GATE pour la radiothérapie

Les outils pour la radiothérapie

V.3.a. La physique électromagnétique

Les modèles de physique accessibles sont les modèles Standard, Livermore (Collaboration GEANT4 2012a), et PENELOPE de Geant4. Dans GATE, on peut affecter les seuils de production, ou « cuts », région par région, en les définissant en termes de distance ou d'énergie. De plus, il est possible d'interrompre le suivi d'une particule en jouant sur son parcours, son énergie ou son temps de vol via des « special cuts » pouvant eux aussi être définis région par région. Au cours de ma thèse, j'ai intégré les modèles physiques de très basse énergie de Geant4-DNA dans GATE. Ces modèles seront accessibles dans la version GATE v7.

V.3.b. Les « Actors »

Pour interagir avec la simulation à des moments spécifiques (par exemple en début ou fin de la simulation, début ou fin d'un événement, début et fin d'un « track » ou début et fin d'un « step ») il est possible d'utiliser le concept d'« Actor » qui a été introduit dans GATE V6. Un « Actor » est l'implémentation des classes utilisateur de Geant4 *G4UserRunAction*, *G4UserEventAction*, *G4UserTrackingAction*, *G4UserSteppingAction*. Le concept de « Filter » a été ajouté dans GATE pour modifier le comportement de l'« Actor ». Le « Filter » effectue des tests sur les propriétés des particules (énergie, type, position, direction) et permet d'agir sur toutes les particules à chaque « step », « track », événement. Les utilisateurs peuvent facilement ajouter leur propre « Actor » et « Filter » dans GATE en ayant quelques connaissances de C++.

La distribution de GATE propose quelques principaux « Actors », par exemple : le « *DoseActor* », le « *KillActor* » et le « *PhaseSpaceActor* » pour les simulations appliquées à la radiothérapie externe.

Le « DoseActor » :

Cet « Actor » crée une matrice 3D attachée à un volume pour enregistrer des grandeurs d'intérêt : la dose déposée, l'énergie déposée et l'incertitude statistique. Pour chaque grandeur d'intérêt, la récupération de la matrice 3D se fait sous des formats différents : fichier ASCII (.txt), fichier ROOT (.root), fichier Analyze (.hdr/.img) et Metalmage (.mhd/.raw). Il est à noter que le fichier ROOT ne fonctionne que pour les distributions en 1D et 2D.

Le « KillActor » :

C'est un « Actor » qui permet de stopper le suivi des particules dans le volume associé. Il peut ainsi être utilisé pour ne pas simuler les particules qui ne contribueront pas aux grandeurs d'intérêt. Il permet de réduire le temps de calcul des simulations. Par exemple pour simuler un accélérateur médical, cet « Actor » permet d'éliminer des particules émises dans la tête de l'appareil non dirigées vers le fantôme, ainsi, le temps de calcul de la simulation peut être réduit.

Le « PhaseSpaceActor » :

Cet « Actor » permet de créer des fichiers d'espaces des phases en enregistrant les caractéristiques des particules pénétrant un volume associé : type, énergie, position, direction, poids statistique, origine de la particule, nom du volume et du processus physique. Les fichiers d'espaces des phases peuvent ensuite être réutilisés comme une source. Par exemple, lors de la simulation d'un accélérateur, on peut récupérer les données dans un espace des phases à la sortie de la tête de traitement et le réutiliser pour former une source. Cette source est placée au même endroit que l'espace des phases et évite de re-simuler les passages des particules au travers des éléments de l'accélérateur. Les fichiers d'espaces des phases peuvent être enregistrés sous deux formats : fichier IAEA (.IAEAphsp et .IAEAheader) et fichier ROOT (.root), voir la Table II-10. Le format IAEA est lu par un certain nombre de codes Monte-Carlo tels que PENELOPE ou EGSnrc.

Grandeur	Format ROOT		Format IAEA	
	Variable	Type	Variable	Type
Première coordonnée	X	Réel	X	Réel
Deuxième coordonnée	Y	Réel	Y	Réel
Troisième coordonnée	Z	Réel	Z	Réel
Première direction	dX	Réel	U	Réel
Deuxième direction	dY	Réel	V	Réel
Énergie cinétique	Ekine	Réel	E	Réel
Poids statistique	Weight	Réel	Statistical_Weight	Réel
Type de Particule	ParticleName	Chaîne de caractères	Particle_type	Entier
Troisième direction	dZ	Réel	Sign_of_W	Booléen

Table II-10 : Ensemble des données communes (grandeur, nom de variable et type) présentes dans les formats d'espaces des phases ROOT et IAEA. Les données sont classées dans l'ordre d'enregistrement du format IAEA.

Le « TrackLengthActor » :

Cet « Actor » permet d'enregistrer le parcours des particules dans un fichier ROOT (.root). Il prend en compte aussi le poids statistique des particules.

V.3.c. La gestion des images scanner

Les informations des images patient issues des examens de scanographie sont dans un format standardisé, le format DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine). Un fichier DICOM contient un en-tête constitué d'attributs codés en trois champs (le « tag » caractérisant l'information portée par l'attribut, la longueur de l'information, l'information) et une image.

Pour la planification des traitements par Monte-Carlo, les fichiers DICOM permettent la représentation fidèle de l'anatomie d'un patient (géométrie, composition atomique).

Cependant, les versions de GATE disponibles ne peuvent pas lire directement ces fichiers. Pour utiliser les fichiers DICOM dans les simulations de GATE, il est nécessaire de convertir les fichiers DICOM aux formats ANALYZE, Interfile ou MetaImage.

La conversion de l'image DICOM au format ANALYZE 7.5¹³ peut être réalisée par le logiciel AMIDE¹⁴. Le format ANALYZE 7.5 est constitué de deux fichiers (.hdr/.img). Le fichier d'en-tête (.hdr) inclut entre autre le nombre de voxels, de coupes et de séquences (une série de coupes à l'instant donné), les dimensions des voxels. Le fichier (.img) contient l'image codée en entier 16 bits non signé.

La conversion de l'image DICOM au format MetaImage¹⁵ peut être réalisée par le logiciel VV (Seroul and Sarrut 2008). Le format MetaImage est constitué de deux fichiers (.mhd/.raw). Le fichier d'en-tête (.mhd) est le fichier ASCII qui décrit l'image : la taille, l'espace, l'origine et des autres informations). Le fichier (.raw) contient les valeurs de pixels sous forme de données binaires.

Il existe un grand nombre de logiciels libres qui permettent d'effectuer la conversion des images au format DICOM en un format interprétable par GATE, comme par exemple : VV (Seroul and Sarrut 2008), ImageJ¹⁶, MRIConvert¹⁷.

V.3.d. Les techniques de réduction de variance

Il y a deux techniques standards de réduction de variance disponibles dans GATE : la division (« splitting ») et la roulette russe. Ces deux techniques permettent de favoriser des photons se dirigeant vers une région d'intérêt et éliminer ceux ayant peu de chance d'y parvenir. Ces techniques sont utilisées pour diminuer le temps de simulation des interactions des photons dans un élément de détection. Le principe de ces deux techniques est présenté sur la Figure II-5.

Cas du « splitting »: lorsqu'un électron interagit dans la cible par rayonnement de freinage pour créer un photon de poids w , celui-ci est remplacé par n photons de poids w/n lorsque ceux-ci se dirigent vers une région d'intérêt. n est appelé le « nombre de splitting » et doit être défini par l'utilisateur.

Cas de la roulette russe : si un photon s'éloigne d'une région d'intérêt, il est arrêté avec une certaine probabilité ; si le photon n'est pas arrêté, son poids est augmenté.

¹³ <http://eeg.sourceforge.net/ANALYZE75.pdf>

¹⁴ <http://amide.sourceforge.net/>

¹⁵ <http://www.itk.org/Wiki/MetaIO>

¹⁶ <http://rsbweb.nih.gov/ij/>

¹⁷ <http://lcni.uoregon.edu/~jolinda/MRIConvert/>

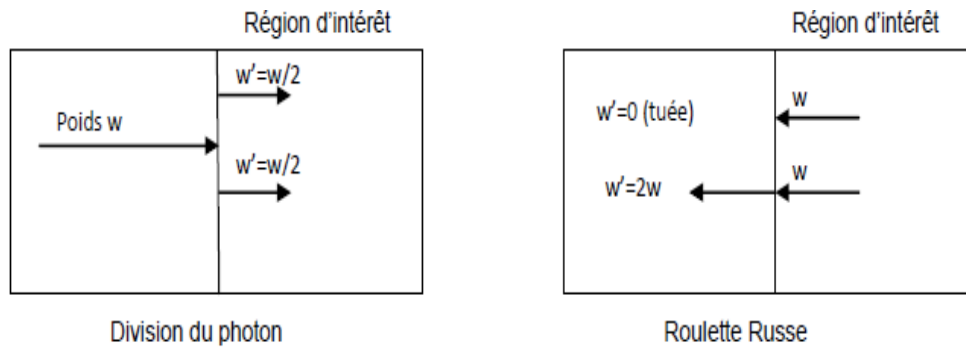


Figure II-5 : Principe des techniques de réduction de variance implémentées dans GATE : « splitting » (division) et roulette russe.

Les deux techniques de réduction de variance sont également disponibles dans Geant4. Pour augmenter l'efficacité de ces deux techniques de réduction de variance, l'utilisateur peut ajouter des critères de sélection pour les particules primaires ou les particules secondaires en utilisant les « filters » qui permettront de privilégier une direction, une énergie, etc.

V.3.e. Le mouvement

Depuis la version GATE 6.0, les mouvements de la source dans les simulations fonctionnent. La source peut être attachée au volume ; la position et le moment des particules générées sont définis dans le repère du volume auquel la source est attachée et non plus dans le repère du World volume. Si le volume se déplace pendant la simulation, la source se déplace avec le volume. Au cours du temps, l'utilisateur peut définir pour chaque volume une série de transformations géométriques (translations et rotations). Ces mouvements permettent de simuler des traitements complexes avec le faisceau et des collimateurs, comme la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), la radiothérapie guidée par l'imagerie 3D embarquée (IGRT) ou l'archthérapie.

VI. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons abordé l'état de l'art des codes de simulations Monte-Carlo utilisés en physique médicale et en radiobiologie. Nous avons présenté en détail le code Geant4 en décrivant son architecture globale, l'architecture d'un code utilisateur basé sur Geant4 et les modèles physiques dédiés à la physique médicale (les modèles Standard et les modèles Low Energy). Le projet Geant4-DNA a été également présenté, en particulier, tous les modèles et les processus physiques à très basse énergie sont détaillés, pour les électrons (la diffusion élastique, l'ionisation, l'excitation, l'excitation vibrationnelle et l'attachement), pour les protons et l'hydrogène (l'ionisation, l'excitation et le transfert de charge), pour les particules alphas et leurs états de charge (l'ionisation, l'excitation et le transfert de charge) et pour les autres ions (l'ionisation). L'apprentissage de Geant4 et Geant4-DNA peut être long pour les utilisateurs non spécialistes des codes Monte-Carlo en physique médicale et radiobiologie. Certaines plateforme telles que GATE - que nous avons présentée - ouvrent la voie à une utilisation plus aisée avec comme perspective des applications à la médecine nucléaire et à la radiothérapie.

Dans le but de mettre en œuvre sur une seule et même plateforme de simulation les fonctionnalités permettant une simulation des interactions des particules avec le milieu

biologique à toutes les échelles (de macro à micro et nanoscopique), nous présentons dans le chapitre suivant les développements mis en œuvre au cours de la thèse pour mettre au point et valider la plateforme multi-échelles GATE utilisant les modèles physiques de Geant4-DNA et le couplage de ces modèles avec les autres modèles de physique électromagnétique « standard » et de « basse énergie » de Geant4.

Références :

- Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Arce P, Asai M, Axen D, Banerjee S, Barrand G, Behner F, Bellagamba L, Boudreau J, Broglia L, Brunengo A, Burkhardt H, Chauvie S, Chuma J, Chytrac R, Cooperman G, Cosmo G, Degtyarenko P, Dell'Acqua A, Depaola G, Dietrich D, Enami R, Feliciello A, Ferguson C, Fesefeldt H, Folger G, Foppiano F, Forti A, Garelli S, Giani S, Giannitrapani R, Gibin D, Cadenas J J G, González I, Abril G G, Greeniaus G, Greiner W, Grichine V, Grossheim A, Guatelli S, Gumplinger P, Hamatsu R, Hashimoto K, Hasui H, Heikkinen A, Howard A, Ivanchenko V, Johnson A, Jones F W, Kallenbach J, Kanaya N, Kawabata M, Kawabata Y, Kawaguti M, Kelner S, Kent P, Kimura A, Kodama T, Kokoulin R, Kossov M, Kurashige H, Lamanna E, Lampén T, Lara V, Lefebvre V, Lei F, Liendl M, Lockman W, Longo F, Magni S, Maire M, Medernach E, Minamimoto K, Mora de Freitas P, Morita Y, Murakami K, Nagamatsu M, Nartallo R, Nieminen P, Nishimura T, Ohtsubo K, Okamura M, O'Neale S, Oohata Y, Paech K, Perl J, Pfeiffer A, Pia M G, Ranjard F, Rybin A, Sadilov S, Di Salvo E, Santin G, Sasaki T, et al 2003 GEANT4—a simulation toolkit. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. A* **506** 250–303
- Ahlen S P 1980 Theoretical and experimental aspects of the energy loss of relativistic heavily ionizing particles. *Rev. Mod. Phys.* **52** 121–73 Online: http://rmp.aps.org/abstract/RMP/v52/i1/p121_1
- Apostolakis J, Bagulya A, Elles S, Ivanchenko V N, Jacquemier J, Maire M, Toshito T and Urban L 2010 Validation and verification of Geant4 standard electromagnetic physics. *J. Phys. Conf. Ser.* **219** 032044 Online: <http://stacks.iop.org/1742-6596/219/i=3/a=032044?key=crossref.480ca3a252ec2f3f0ec7913366f33257>
- Baró J, Sempau J, Fernández-Vareac J M and Salvat F 1995 PENELOPE: An algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. B* **100** 31–46 Online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0168583X95003495>
- Berger M J 1963 Monte Carlo calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles. *Methods Comput. Phys. Adv. Res. Appl.* **1** 135–215
- Berger M J 1993 Proton Monte Carlo transport programme PTRAN. *Rep. NISTIR-5113. Natl. Inst. Stand. Technol.*
- Berger M J and Seltzer S M 1973 ETRAN, Monte Carlo code system for electron and photon transport through extended media. *ORNL Doc. RISC Comput. code Packag. CCC-107*
- Bethe V H 1930 Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie. *Ann. Phys.* **397** 325–400 Online: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/andp.19303970303/abstract>
- Bolorizadeh M and Rudd M 1986 Angular and energy dependence of cross sections for ejection of electrons from water vapor. I. 50-2000-eV electron impact. *Phys. Rev. A* **33** 882–7
- Brenner D J and Zaider M 1983 A computationally convenient parameterisation of experimental angular distributions of low energy electrons elastically scattered off water vapour. *Phys. Med. Biol.* **29** 443–7 Online: <http://iopscience.iop.org/0031-9155/29/4/015>
- Briemeister J 2000 MCNP - A general Monte Carlo N-particle transport code, version 4C. *Los Alamos Natl. Lab. Report, LA-13709-M*
- Brodsky A B 1978 Handbook of Radiation Measurement and Protection. *CRC Press. Boca Raton, Florida, Etats-Uni*
- Champion C, Incerti S, Aouchiche H and Oubaziz D 2009 A free-parameter theoretical model for describing the electron elastic scattering in water in the Geant4 toolkit. *Radiat. Phys. Chem.* **78** 745–50 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969806X09001273>

- Chatterjee A and Holley W R 1993 Computer simulation of initial events in the biochemical mechanisms of DNA damage. *Adv. Radiat. Biol.* **17** 181–226
- Cho H, Park Y S, Tanaka H and Buckman S J 2004 Measurements of elastic electron scattering by water vapour extended to backward angles *J. Phys. B At. Mol. Opt. Phys.* **37** 625–34 Online: <http://stacks.iop.org/0953-4075/37/i=3/a=008?key=crossref.924b2065ff6f054ee0c86f119f5af701>
- Cobut V, Cirioni L and Patau J P 2004 Accurate transport simulation of electron tracks in the energy range 1 keV–4 MeV. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B* **215** 57–68 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X03017828>
- Collaboration GEANT4 2012a Geant4 Physics Reference Manual. Online: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Geant4+Physics+Reference+Manual#0>
- Collaboration GEANT4 2012b Geant4 User's Documents : Introduction to Geant4.
- Coplan M A and Ogilvie K W 1970 Charge Exchange for H⁺ and H₂⁺ in H₂O, CO₂, and NH₃. *J. Chem. Phys.* **52** 4154–60 Online: <http://link.aip.org/link/?JCP/52/4154/1&Agg=doi>
- Cullen D E, Hubbell J H and Kissel L 1997 EPDL97: The evaluated photon data library, '97 version. *UCRL-50400* **6** 1–35 Online: <http://www-nds.iaea.org/epdl97/document/epdl97.pdf>
- Cygler J E, Daskalov G M, Chan G H and Ding G X 2004 Evaluation of the first commercial Monte Carlo dose calculation engine for electron beam treatment planning. *Med. Phys.* **31** 142–53 Online: <http://link.aip.org/link/MPHYA6/v31/i1/p142/s1&Agg=doi>
- Dagnac R, Blanc D and Molina D 1970 A study on the collision of hydrogen ions H¹⁺, H₂⁺ and H₃⁺ with a water-vapour target. *J. Phys. B At. Mol. Phys.* **3** 1239–51 Online: <http://iopscience.iop.org/0022-3700/3/9/007>
- Danjo A and Nishimura H 1985 Elastic scattering of electrons from H₂O molecule *Phys. Soc. Japan* **54** 1224–7
- Dingfelder M, Hantke D, Inokuti M and Paretzke H G 1998 Electron inelastic-scattering cross sections in liquid water. *Radiat. Phys. Chem.* **53** 1–18 Online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969806X97003174>
- Dingfelder M and Inokuti M 1999 The Bethe surface of liquid water. *Radiat. Environ. Biophys.* **38** 93–6 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10461754>
- Dingfelder M, Inokuti M and Paretzke H G 2000 Inelastic-collision cross sections of liquid water for interactions of energetic protons. *Radiat. Phys. Chem.* **59** 255–75 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969806X00002632>
- Dingfelder M, Toburen L H and Paretzke H G 2005 An effective charge scaling model for ionization of partially dressed helium ions with liquid water. *Proc. Monte Carlo - 2005 Top. Meet. Chattanooga, TN*
- Djurić N L, Čadež I M and Kurepa M V. 1988 H₂O and D₂O total ionization cross-sections by electron impact. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Process.* **83** 7–10
- Emfietzoglou D 2003 Inelastic cross-sections for electron transport in liquid water: a comparison of dielectric models. *Radiat. Phys. Chem.* **66** 373–85 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969806X02005042>
- Emfietzoglou D 2002 Semi-empirical inelastic cross sections for electron transport in liquid water. *Radiat. Prot. Dosimetry* **99** 39–46 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12194336>
- Emfietzoglou D, Karava K, Papamichael G and Moscovitch M 2003 Monte Carlo simulation of the energy loss of low-energy electrons in liquid water. *Phys. Med. Biol.* **48** 2355–71 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12953903>

- Emfietzoglou D and Moscovitch M 2002 Inelastic collision characteristics of electrons in liquid water. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B* **193** 71–8 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X02007292>
- Emfietzoglou D and Nikjoo H 2005 The effect of model approximations on single-collision distributions of low-energy electrons in liquid water. *Radiat. Res.* **163** 98–111 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15606313>
- Faddegon B A, Asai M, Perl J, Ross C, Sempau J, Tinslay J and Salvat F 2008a Benchmarking of Monte Carlo simulation of bremsstrahlung from thick targets at radiotherapy energies. *Med. Phys.* **35** 4308–17 Online: <http://link.aip.org/link/MPHYA6/v35/i10/p4308/s1&Agg=doi>
- Faddegon B A, Perl J and Asai M 2008b Monte Carlo simulation of large electron fields. *Phys. Med. Biol.* **53** 1497–510 Online: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2900835&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Fano U 1963 Penetration of protons, alpha particles, and mesons. *Stud. Penetration Charg. Part. Matter* **13** 1–66 Online: http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=I6wrAAAAAYAAJ&oi=fnd&pg=PA287&dq=Penetration+of+protons,+alpha+particles,+and+mesons&ots=PWsE_cJEk2&sig=oSBiFXPbzxDI7jS1n_atKhMVnLU
- Fasso A, Ferrari A, Ranft J and Sala P 2005 Current version of FLUKA 2005. (<http://www.fluka.org/>)
- Fernandez-Varea J M, Liljequist D, Csillag S, Rdt R and Salvat F 1996 Monte Carlo simulation of 0.1-100keV electron and positron transport in solids using optical data and partial wave methods. *Nucl. Instruments Methods B* **108** 35–50
- Francis Z 2007 *Simulations Monte-Carlo et étude microdosimétrique pour des irradiations cellulaires à faibles doses en neutrons de 14 MeV*. (Thèse - Université Blaise Pascal)
- Francis Z, Incerti S, Karamitros M, Tran N H and Villagrasa C 2011 Stopping power and ranges of electrons, protons and alpha particles in liquid water using the Geant4-DNA package. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B* **269** 2307–11 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X1100214X>
- Friedland W, Jacob P, Bernhardt P, Paretzke H G and Dingfelder M 2003 Simulation of DNA damage after proton irradiation. *Radiat. Res.* **159** 401–10 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21232812>
- Friedland W, Jacob P and Kundrát P 2011 Mechanistic simulation of radiation damage to DNA and its repair: on the track towards systems radiation biology modelling. *Radiat. Prot. Dosimetry* **143** 542–8 Online: <http://rpd.oxfordjournals.org/content/143/2-4/542.short>
- Gaigeot M P, Lopez-Tarifa P, Martin F, Alcamí M, Vuilleumier R, Tavernelli I, Hervé du Penhoat M A and Politis M F 2010 Theoretical investigation of the ultrafast dissociation of ionised biomolecules immersed in water: direct and indirect effects. *Mutat. Res.* **704** 45–53 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079878>
- Gaigeot M P, Vuilleumier R, Stia C, Galassi M E, Rivarola R, Gervais B and Politis M F 2007 A multi-scale ab initio theoretical study of the production of free radicals in swift ion tracks in liquid water. *J. Phys. B At. Mol. Opt. Phys.* **40** 1–12 Online: <http://stacks.iop.org/0953-4075/40/i=1/a=001?key=crossref.0114383655db8fb88241e8f800d9561e>
- Goorley T, Brown F and Cox L J 2003 Improvements for Windows PCs. *Proceedings of the M&C 2003: Nuclear Mathematical and Computational Sciences: A Century in Review, A Century Anew, Gatlinburg, TN, April 6-10*, (<http://laws.lanl.gov/x5/MCNP/index.html>)
- Green N J B 1988 On the simulation of diffusion processes close to boundaries *Mol. Phys.* **65** 37–41 Online: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Molecular+Physics:+An+International+Journal+at+the+Interface+Between+Chemistry+and+Physics#0>

- Gudowska I, Sobolevsky N, Andreo P, Belkic D and Brahme A 2004 Ion beam transport in tissue-like media using the Monte Carlo code SHIELD-HIT. *Phys. Med. Biol.* **49** 1933–58 Online: <http://stacks.iop.org/0031-9155/49/i=10/a=008?key=crossref.ff8430602446d6b7fb3b70227f79fc07>
- Hamm R N, Turner J E and Stabin M G 1998 Monte Carlo simulation of diffusion and reaction in water radiolysis--a study of reactant “jump through” and jump distances. *Radiat. Environ. Biophys.* **36** 229–34 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9523338>
- Hartmann Siantar C L, Walling R S, Daly T P, Faddegon B, Albright N, Bergstrom P, Bielajew A F, Chuang C, Garrett D, House R K, Knapp D, Wieczorek D J and Verhey L J 2001 Description and dosimetric verification of the PEREGRINE Monte Carlo dose calculation system for photon beams incident on a water phantom. *Med. Phys.* **28** 1322–37 Online: <http://link.aip.org/link/MPHYA6/v28/i7/p1322/s1&Agg=doi>
- Heath E, Seuntjens J and Sheikh-Bagheri D 2004 Dosimetric evaluation of the clinical implementation of the first commercial IMRT Monte Carlo treatment planning system at 6 MV. *Med. Phys.* **31** 2771–9 Online: <http://link.aip.org/link/MPHYA6/v31/i10/p2771/s1&Agg=doi>
- Heller J M, Hamm R N, Birkhoff R D and Painter L R 1974 Collective oscillation in liquid water. *J. Chem. Phys.* **60** 3483–6 Online: <http://link.aip.org/link/?JCP/60/3483/1&Agg=doi>
- Hendricks J S, McKinney G W, Trelue H R, Waters L S, Roberts T L, Finch J P, Egendorf H W, Picher E J, Tobin S T, Mayo D R, Swinhoe M T, Durkee J W, Gallmeier F X, David J C, Hamilton W B and Lebenhaft J 2005 MCNPX, Version 2.6.A. *Los Alamos Natl. Lab.*
- Hilgner W, Kessler J and Steeb E 1969 Spin Polarization of Low-Energy Electrons Scattered Elastically from Atoms and Molecules. *Z. Phys.* **221** 324–32
- IAEA 1995 IAEA Report No TECDOC-799 : Atomic and Molecular Data for Radiotherapy and Radiation Research *IAEA International At. Energy Agency*
- ICRU-16 1970 (ICRU), International Commission of Radiation Units and Measurements, Report 16 : Linear Energy Transfer
- ICRU-37 1984 (ICRU), International Commission of Radiation Units and Measurements, Report 37 : Stopping Powers for Electrons and Positrons
- ICRU-49 1993 (ICRU), International Commission of Radiation Units and Measurements, Report 49 : Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles
- ICRU-77 2007 (ICRU), International Commission of Radiation Units and Measurements, Report 77 : Elastic Scattering of Electrons and Positrons
- Incerti S, Baldacchino G, Bernal M, Capra R, Champion C, Francis Z, Guatelli S, Guèye P, Mantero A, Mascialino B, Moretto P, Nieminen P, Rosenfeld A, Villagrasa C and Zacharatou C 2010a The Geant4-DNA project. *Int. J. Model. Simulation, Sci. Comput.* **1** 157–78 Online: <http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S1793962310000122>
- Incerti S, Ivanchenko A, Karamitros M, Mantero A, Moretto P, Tran H N, Mascialino B, Champion C, Ivanchenko V N, Bernal M A, Francis Z, Villagrasa C, Baldacchino G, Guèye P, Capra R, Nieminen P and Zacharatou C 2010b Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water. *Med. Phys.* **37** 4692–708 Online: <http://link.aip.org/link/MPHYA6/v37/i9/p4692/s1&Agg=doi>
- Inokuti M 1971 Inelastic Collisions of Fast Charged Particles with Atoms and Molecules—The Bethe Theory Revisited. *Rev. Mod. Phys.* **43** 297–347 Online: http://rmp.aps.org/abstract/RMP/v43/i3/p297_1
- Ito A 1987 Calculation of double strand break probability of DNA for low LET radiations based on track structure analysis. Nuclear and atomic data for radiotherapy and related radiobiology. *International At. Energy Agency, IAEA, Vienne*

- Ivanchenko V N, Incerti S, Francis Z, Tran N H, Karamitros M, Bernal M A, Champion C and Guèye P 2012 Combination of electromagnetic physics processes for microdosimetry in liquid water with the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B* **273** 95–7 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X11006926>
- Iwase H, Niita K and Nakamura T 2002 Development of General-Purpose Particle and Heavy Ion Transport Monte Carlo Code. *J. Nucl. Sci. Technol.* **39** 1142–51 Online: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/18811248.2002.9715305>
- Jan S, Benoit D, Becheva E, Carlier T, Cassol F, Descourt P, Frisson T, Grevillot L, Guigues L, Maigne L, Morel C, Perrot Y, Rehfeld N, Sarrut D, Schaart D R, Stute S, Pietrzyk U, Visvikis D, Zahra N and Buvat I 2011 GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* **56** 881–901 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248393>
- Jan S, Santin G, Strul D, Staelens S, Assié K, Autret D, Avner S, Barbier R, Bardès M, Bloomfield P M, Brasse D, Breton V, Bruyndonckx P, Buvat I, Chatziioannou A F, Choi Y, Chung Y H, Comtat C, Donnarieix D, Ferrer L, Glick S J, Groiselle C J, Guez D, Honore P-F, Kerhoas-Cavata S, Kirov A S, Kohli V, Koole M, Krieguer M, Laan D J Van Der, Lamare F, Largeron G, Lartizien C, Lazaro D, Maas M C, Maigne L, Mayet F, Melot F, Merheb C, Pennacchio E, Perez J, Pietrzyk U, Rannou F R, Rey M, Schaart D R, Schmidtlein C R, Simon L, Song T Y, Vieira J-M, Visvikis D, Walle R Van De, Wieërs E and Morel C 2004 GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys. Med. Biol.* **49** 4543–61 Online: <http://stacks.iop.org/0031-9155/49/i=19/a=007?key=crossref.be1d0bbaf1d502515584e510c77393cb>
- Johnstone W and Newell W 1991 Absolute vibrationally elastic cross sections for electrons scattered from water molecules between 6 eV and 50 eV. *J. Phys. B At. Mol. Opt. Phys.* **24** 3633–43 Online: <http://iopscience.iop.org/0953-4075/24/16/015>
- Karamitros M 2012 Extension de l’outil Monte Carlo généraliste Geant4 pour la simulation de la radiolyse de l’eau dans le cadre du projet Geant4-DNA. Online: <http://www.theses.fr/2012BOR14629>
- Karamitros M, Mantero A, Incerti S, Friedland W, Baldacchino G, Barberet P, Bernal M, Capra R, Champion C, El Bitar Z, Francis Z, Guèye P, Ivanchenko A, Ivanchenko V, Kurashige H, Mascialino B, Moretto P, Nieminen P, Santin G, Seznec H, Tran N H, Villagrasa C and Zacharatou C 2011 Modeling radiation chemistry in the Geant4 toolkit. *Prog. Nucl. Sci. Technol.* **2** 503–8 Online: <http://www.aesj.or.jp/publication/pnst002/data/503-508.pdf>
- Katase A, Ishibashi K, Matsumoto Y, Sakae T, Maezono S, Murakami E, Watanabe K and Maki H 1986 Elastic scattering of electrons by water molecules over the range 100-1000 eV. *J. Phys. B At. Mol. Phys.* **19** 2715–34 Online: <http://stacks.iop.org/0022-3700/19/i=17/a=020?key=crossref.608da6aaa94181434f23752d28d5ac1a>
- Kawrakow I 2000a Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version. *Med. Phys.* **27** 499–513 Online: <http://link.aip.org/link/?MPHYA6/27/485/1>
- Kawrakow I 2000b Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. II. Application to ion chamber response simulations *Med. Phys.* **27** 499–517 Online: <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/27/3/10.1118/1.598918>
- Khare S P and Meath W J 1987 Cross sections for the direct and dissociative ionisation of NH₃, H₂O and H₂S by electron impact. *J. Phys. B At. Mol. Phys.* **20** 2101–16 Online: <http://iopscience.iop.org/0022-3700/20/9/021>
- Koopman D W 1968 Light-Ion Charge Exchange in Atmospheric Gases. *Phys. Rev.* **166** 57–62 Online: http://prola.aps.org/abstract/PR/v166/i1/p57_1
- Kreipl M S, Friedland W and Paretzke H G 2009 Time- and space-resolved Monte Carlo study of water radiolysis for photon, electron and ion irradiation. *Radiat. Environ. Biophys.* **48** 11–20 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18949480>

- Lappa A V, Bigildeev E A, Burmistrov D S and Vasilyev O N 1993 “Trion” code for radiation action calculations and its application in microdosimetry and radiobiology. *Radiat. Environ. Biophys.* **32** 1–19 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8460212>
- Lewis H 1950 Multiple Scattering in an Infinite Medium. *Phys. Rev.* **78** 526–9 Online: http://prola.aps.org/abstract/PR/v78/i5/p526_1
- Liljequist D and Ismail M 1987 Transport mean free path related to trajectory patterns: Comparison of nonrelativistic and highly relativistic electron penetration through matter. *J. Appl. Phys.* **62** 342–50 Online: <http://link.aip.org/link/JAPIAU/v62/i2/p342/s1&Agg=doi>
- Liljequist D, Ismail M, Salvat F, Mayol R and Martinez J D 1990 Transport mean free path tabulated for the multiple elastic scattering of electrons and positrons at energies ≤ 20 MeV. *J. Appl. Phys.* **68** 3061
- Lindsay B G 1997 Charge transfer of 0.5-, 1.5-, and 5-keV protons with H₂O : Absolute differential and integral cross sections. *Phys. Rev. A* **55** 3945–6
- Ma C M, Faddegon B A, Rogers D W O and Mackie T R 1997 Accurate characterization of Monte Carlo calculated electron beams for radiotherapy. *Med. Phys.* **24** 401–16 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9089592>
- Maigne L, Perrot Y, Schaart D R, Donnarieix D and Breton V 2011 Comparison of GATE/GEANT4 with EGSnrc and MCNP for electron dose calculations at energies between 15 keV and 20 MeV. *Phys. Med. Biol.* **56** 811–27 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239846>
- Mardirossian G, Hall M, Montebello J and Stevens P 2006 Dose distribution to spinal structures from intrathecally administered yttrium-90. *Phys. Med. Biol.* **51** 185–96 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16357440>
- Mayol R and Salvat F 1997 Total and Transport Cross Sections for Elastic Scattering of Electrons By Atoms. *At. Data Nucl. Data Tables* **65** 55–154 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092640X97907348>
- Meesungnoen J, Jay-Gerin J-P, Filali-Mouhim A and Mankhetkorn S 2002 Low-Energy Electron Penetration Range in Liquid Water. *Radiat. Res.* **158** 657–60 Online: [http://www.rjournal.org/perlserv/?request=get-abstract&doi=10.1667%2F0033-7587\(2002\)158%5B0657%3ALEEPRI%5D2.0.CO%3B2](http://www.rjournal.org/perlserv/?request=get-abstract&doi=10.1667%2F0033-7587(2002)158%5B0657%3ALEEPRI%5D2.0.CO%3B2)
- Melton C E 1972 Cross Sections and Interpretation of Dissociative Attachment Reactions Producing OH⁻, O⁻, and H⁻ in H₂O. *J. Chem. Phys.* **57** 4218–25 Online: <http://link.aip.org/link/?JCP/57/4218/1&Agg=doi>
- Michalik V, Begusova M and Bigildeev E A 1998 Computer-Aided Stochastic Modeling of the Radiolysis of Liquid Water. *Radiat. Res.* **149** 224–36 Online: <http://www.rjournal.org/doi/abs/10.2307/3579955>
- Michaud M, Wen A and Sanche L 2003 Cross Sections for Low-Energy (1-100 eV) Electron Elastic and Inelastic Scattering in Amorphous Ice. *Radiat. Res.* **159** 3–22 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12492364>
- Miller J H and Green A E S 1973 Proton Energy Degradation in Water Vapor. *Radiat. Res.* **54** 343–63
- Muñoz A, Blanco F, Garcia G, Thorn P A, Brunger M J, Sullivan J P and Buckman S J 2008 Single electron tracks in water vapour for energies below 100eV. *Int. J. Mass Spectrom.* **277** 175–9 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1387380608001723>
- Nagel H H 1964 Die Berechnung von Elektron Photon-Kaskaden in Blei mit Hilfe der Monte-Carlo Methode. *Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Hohen Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen FriedrichWilhelms-Universität zu Bonn*
- Nelson W R, Hirayama H and Rogers D W O 1985 The EGS4 Code System *Stanford Linear Accel. Cent.*

- Nikjoo H, Uehara S, Emfietzoglou D and Cucinotta F A 2006 Track-structure codes in radiation research. *Radiat. Meas.* **41** 1052–74
- Olivero J J, Stagat R W and Green A E S 1972 Electron deposition in water vapor, with atmospheric applications. *J. Geophys. Res.* **77** 4797–811 Online: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1029/JA077i025p04797/full>
- Opal C B, Beaty E C and Peterson W K 1972 Tables of secondary-electron-production cross sections. *At. Data Nucl. Data Tables* **253** 209–53 Online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092640X72800044>
- Paretzke H G 1988 Simulation von Elektronenspuren im Energiebereich 0.01-10 keV in Wasserdampf *GSF – Natl. Res. Cent. Heal. Environ. Neuherberg, Ger.* **24/88**
- Perkins S T, Chen M H, Cullen D E and Hubbell J H 1991a Tables and graphs of atomic subshell and relaxation data derived from the LLNL Evaluated Atomic Data Library (EADL), Z=1-100. *UCRL-50400 Lawrence Livermore Nat. Laboratory. Livermore* **30**
- Perkins S T, Cullen D E and Seltzer S M 1991b Tables and Graphs of Electron-Interaction Cross-Sections from 10 eV to 100 GeV Derived from the LLNL Evaluated Electron Data Library (EEDL), Z=1-100. *UCRL-50400 Lawrence Livermore Nat. Laboratory. Livermore* **31**
- Pimblott S M, LaVerne J A, Mozumder A and Green N J B 1990 Structure of Electron Tracks in Water. 1. Distribution of Energy Deposition Events. *J. Phys. Chem.* **94** 488–95 Online: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100364a084>
- Rao M V V S, Iga I and Srivastava S K 1995 Ionization cross-sections for the production of positive ions from H₂O by electron impact. *J. Geophys. Res.* **100** 421–5 Online: <http://www.agu.org/pubs/crossref/1995/95JE02314.shtml>
- Rudd M E, Itoh A and Goffe T V 1985 Cross sections for ionization, capture, and loss for 5–450-keV He⁺ on water vapor *Phys. Rev. A* **32** 2499–500
- Rudolph P S and Melton C E 1966 Experimental and Theoretical Considerations for Ionization of Simple Hydrocarbons, H₂, D₂, O₂, H₂O, and the Rare Gases by 2.2-MeV α Particles and by Electrons in a Mass Spectrometer. *J. Chem. Phys.* **45** 2227–32 Online: <http://link.aip.org/link/?JCP/45/2227/1&Agg=doi>
- Saglam Z and Aktekin N 1990 Absolute total cross section for electron scattering on water in the energy range 25-300 eV. *J. Phys. B At. Mol. Opt. Phys.* **23** 1529–36 Online: <http://iopscience.iop.org/0953-4075/23/9/022>
- Salvat F, Fernandez-Varea J M and Sempau J 2003 PENELOPE - A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. *Proc. Work. Course, OECD/NEA 7-10 July 2003*
- Salvat F, Fernández-Varea J and Sempau J 2006 PENELOPE – A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport *Work. Proc.* Online: <https://www.oecd-neo.org/science/pubs/2009/nea6416-penelope.pdf>
- Sataka M, Yagishita A and Nakai Y 1990 Measurement of charge-changing cross sections in collisions of He and He⁺ with H₂, O₂, CH₄, CO and CO₂. *J. Phys. B At. Mol. Opt. Phys.* **23** 1225–34 Online: <http://stacks.iop.org/0953-4075/23/i=7/a=018?key=crossref.9d26d949f57bf0c07a4be402e28f313b>
- Schutten J 1966 Gross- and Partial-Ionization Cross Sections for Electrons on Water Vapor in the Energy Range 0.1–20 keV *J. Chem. Phys.* **44** 3924–8 Online: <http://link.aip.org/link/?JCP/44/3924/1&Agg=doi>
- Scofield J H 1975 “Radiative Transitions” in “Atomic Inner-Shell Processes”. *B. Crasemann ed. (Academic Press. New York, 1975)* 265–92

- Seltzer S M 1988 An Overview of ETRAN Monte Carlo Methods. *Monte Carlo Transp. Electrons Photons* **38** 153–81 Online: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4613-1059-4_7
- Semenenko V A, Turner J E and Borak T B 2003 NOREC, a Monte Carlo code for simulating electron tracks in liquid water. *Radiat. Environ. Biophys.* **42** 213–7 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12920530>
- Seroul P and Sarrut D 2008 VV : Viewer for the evaluation of 4D image registration. *MICCAI Work. Syst. Archit. Comput. Assist. Interv.*
- Shyn T W and Grafe A 1992 Angular distribution of electrons elastically scattered from water vapor. *Phys. Rev. A* **46** 4406–9 Online: http://pra.aps.org/abstract/PRA/v46/i7/p4406_1
- Siantar C L H and Moses E I 1998 The PEREGRINETM program: using physics and computer simulation to improve radiation therapy for cancer. *Eur. J. Phys.* **19** 513–21 Online: <http://iopscience.iop.org/0143-0807/19/6/005>
- Straub H C, Lindsay B G, Smith K A and Stebbings R F 1998 Absolute partial cross sections for electron-impact ionization of H₂O and D₂O from threshold to 1000 eV. *J. Chem. Phys.* **108** 109–16 Online: <http://link.aip.org/link/JCPSA6/v108/i1/p109/s1&Agg=doi>
- Sueoka O, Mori S and Katayama Y 1986 Total cross sections for electrons and positrons colliding with H₂O molecules. *J. Phys. B At. Mol. Phys.* **19** 373–8 Online: <http://iopscience.iop.org/0022-3700/19/10/008>
- Szmytkowski C 1987 Absolute total cross sections for electron-water vapour scattering. *Chem. Phys. Lett.* **136** 363–7 Online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0009261487802671>
- Tabata Y, Ito Y and Tagawa S 1991 Handbook of Radiation Chemistry. *CRC Press. Boca Raton, Florida, Etats-Unit*
- Taleei R and Nikjoo H 2013 Biochemical DSB-repair model for mammalian cells in G1 and early S phases of the cell cycle. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.* **756** 206–12 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S138357181300154X>
- Taleei R, Weinfeld M and Nikjoo H 2011 A kinetic model of single-strand annealing for the repair of DNA double-strand breaks. *Radiat. Prot. Dosimetry* **143** 191–5 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21183536>
- Terrissol M and Beaudré A 1990 Simulation of space and time evolution of radiolytic species induced by electrons in water. *Radiat. Prot. Dosimetry* **31** 175–7 Online: <http://rpd.oxfordjournals.org/content/31/1-4/175.short>
- Toburen L H, Nakai M Y and Langley R A 1968 Measurement of High-Energy Charge-Transfer Cross Sections for Incident Protons and Atomic Hydrogen in Various Gases. *Phys. Rev.* **171** 114–22 Online: http://prola.aps.org/abstract/PR/v171/i1/p114_1
- Toburen L H and Wilson W E 1977 Energy and angular distributions of electrons ejected from water vapor by 0.3–1.5 MeV protons. *J. Chem. Phys.* **66** 5202–13 Online: <http://link.aip.org/link/JCPSA6/v66/i11/p5202/s1&Agg=doi>
- Toburen L H, Wilson W E and Popowich R J 1980 Secondary Electron Emission from Ionization of Water Vapor by 0.3 to 2.0 MeV He⁺ and He₂⁺ Ions. *Radiat. Res.* **81** 27–44
- Tomita H, Kai M, Kusama T and Ito A 1997 Monte Carlo simulation of physicochemical processes of liquid water radiolysis. *Radiat. Environ. Biophys.* **36** 105–16 Online: <http://link.springer.com/10.1007/s004110050061>
- Tran N H 2012 *Extension et validation de l'outil Geant4 dans le cadre du projet Geant4-DNA pour la prédiction des dommages biologiques radioinduits à l'échelle cellulaire.* (Thèse - Université Bordeaux I)

- Turner J E, Magee J L, Wright H A, Chatterjee A, Hamm R N and Ritchie R H 1983 Physical and Chemical Development of Electron Tracks in Liquid Water. *Radiat. Res.* **96** 437–49 Online: <http://www.rjournal.org/doi/abs/10.2307/3576111>
- Uehara S 1986 The development of a Monte Carlo code simulating electron-photon showers and its evaluation by various transport benchmarks. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res.* **14** 559–70 Online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0168583X86901540>
- Uehara S and Nikjoo H 2002 Monte Carlo Track Structure Code for Low-Energy Alpha-Particles in Water. *J. Phys. Chem. B* **106** 11051–63 Online: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp014004h>
- Uehara S, Nikjoo H and Goodhead D T 1993 Cross-sections for water vapour for the Monte Carlo electron track structure code from 10 eV to the MeV region. *Radiat. Res.* **37** 1841–58 Online: <http://iopscience.iop.org/0031-9155/38/12/010>
- Urban L 2006 A multiple scattering model in Geant4 *Cern. Budapest, RMKI, 18* 1–14
- Vroom D A and Palmer R L 1977 Measurement of energy distributions of secondary electrons ejected from water vapor by fast electrons. *J. Chem. Phys.* **66** 3720–3 Online: <http://link.aip.org/link/JCPSA6/v66/i8/p3720/s1&Agg=doi>
- Wilson W E, Miller J H, Lynch D J, Lewis R R and Batdorf M 2004 Analysis of Low-Energy Electron Track Structure in Liquid Water. *Radiat. Res.* **161** 591–6
- Wilson W E and Nikjoo H 1999 A Monte Carlo code for positive ion track simulation. *Radiat. Environ. Biophys.* **38** 97–104 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10461755>
- Zaider M, Brenner D and Wilson W 1983 The applications of track calculations to radiobiology I. Monte Carlo simulation of proton tracks *Radiat. Res.* **247** 231–47 Online: <http://www.rjournal.org/doi/abs/10.2307/3576252>
- Zecca A, Karwasz G, Oss S, Grisenti R and Brusa R S 1987 Total absolute cross sections for electron scattering on H₂O at intermediate energies. *J. Phys. B At. Mol. Phys.* **20** 133–6 Online: <http://iopscience.iop.org/0022-3700/20/4/005>
- Ziegler J F, Biersack J P and Littmark U 2003 The Stopping and Range of Ions in Solids. *Pergamon Press. New York*

Chapitre III. Validation des modèles de physiques Geant4-DNA via GATE

I. Introduction

La plateforme de simulation Monte-Carlo GATE¹⁸, open source et basée sur l'outil Geant4, est notamment utilisée pour des études dosimétriques. De manière à permettre une utilisation de la plateforme pour des études microdosimétriques et ainsi permettre une approche multi-échelles dans la simulation des traitements de lutte contre le cancer, j'ai intégré, validé et utilisé les modèles physiques proposés par la collaboration Geant4-DNA (utilisant Geant4 9.6) dans la plateforme de simulation GATE (GATE v7.0 bêta). Ce chapitre est divisé en trois parties.

Dans la première partie, nous proposons l'intégration des modèles physiques de Geant4-DNA dans la plateforme GATE selon deux méthodes : par processus physiques et par l'appel aux constructeurs des listes de physique. De manière à rendre la plateforme Monte-Carlo GATE multi-échelles, nous avons ensuite couplé les processus de Geant4-DNA et les processus de Geant4 (modèles Standard, basse énergie Livermore et PENELOPE).

Dans la deuxième partie, nous présentons la vérification et la validation de l'implémentation des modèles physiques de Geant4-DNA dans GATE en simulant les parcours et les pouvoirs d'arrêt dans l'eau liquide pour les électrons (énergies allant de 7,4 eV à 1 MeV) et pour les protons (énergies allant de 1 keV à 100 MeV). La simulation de points kernels de dose pour des électrons d'énergie allant de 10 keV à 100 keV, nous permet de comparer l'influence des modèles physiques de Geant4 et Geant4-DNA avec EGSnrc.

Dans la troisième partie, nous mettons en évidence des tests de performance en temps de calcul pour les simulations GATE utilisant les modèles de Geant4-DNA sur la grille de calcul européenne EGI (Europe Grid Infrastructure) en utilisant l'outil GateLab.

II. La gestion des listes de physiques Geant4 dans GATE

Nous présentons dans la Figure III-1, le diagramme de classes concernant les « *PhysicsList* » et ses « *Messengers* » dans la plateforme de simulation Monte-Carlo GATE. En violet sont représentées les classes issues de Geant4 et en jaune les classes issues de GATE.

¹⁸ www.opengatecollaboration.org

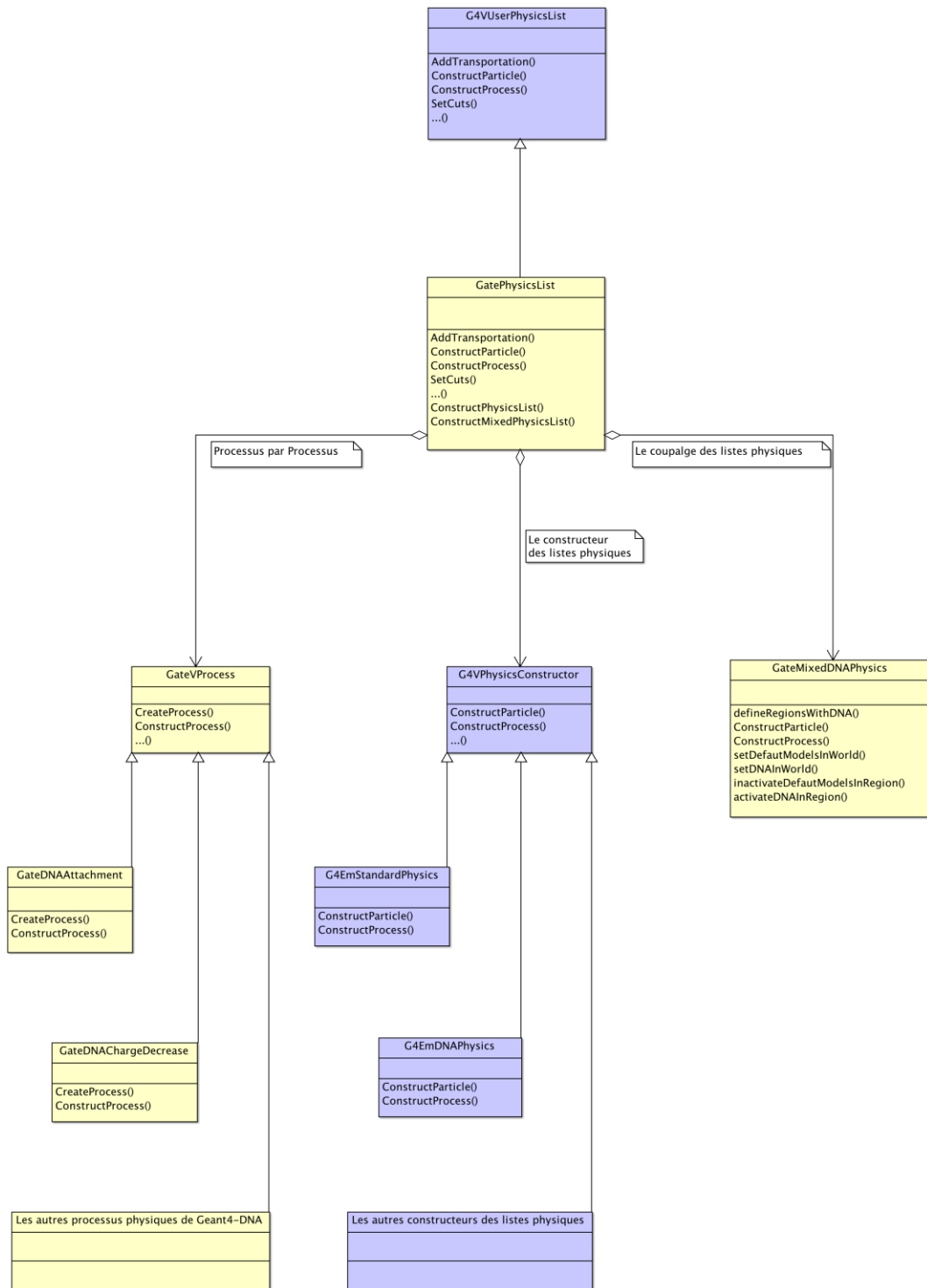


Figure III-1 : Diagramme de classes gérant les listes de physique (PhysicsList) dans GATE.

D'après le diagramme de classes présenté dans la Figure III-1, nous pouvons remarquer que les processus physiques ainsi que l'appel aux « physics lists » de Geant4 sont gérés respectivement par la classe nommée « *GatePhysicsList* », cette classe hérite de la classe « *G4VUserPhysicsList* » et fonctionne comme la classe « *PhysicsList* » de Geant4, elle

a trois méthodes principales : « *ConstructParticle* », « *ConstructProcess* » et « *Setcuts* ». Les modifications apportées dans chacune des méthodes sont les suivantes :

- **Méthode *void GatePhysicsList :: ConstructParticle()***

Nous avons ajouté à la définition des particules habituelles, celle des particules plus spécifiques des modèles physiques de très basse énergie de Geant4-DNA. Ces particules sont définies dans la classe « *G4DNAGenericIonsManager* » de Geant4. Nous retrouvons la définition des atomes d'hydrogène, des particules alpha et leurs états de charges ainsi que des ions (carbone, azote et oxygène). Cette classe a donc été déclarée dans GATE comme suit, les particules, les processus et les « cuts » (coupures de production de secondaires) sont ensuite appelés dans les méthodes respectives *ConstructParticle()*, *ConstructProcess()* et *Setcuts()* :

Inclusion de la classe *G4DNAGenericIonsManager* :

```
#include "G4DNAGenericIonsManager.hh"
```

Déclaration des particules :

```
class G4DNAGenericIonsManager * genericIonsManager;  
genericIonsManager=G4DNAGenericIonsManager::Instance();  
genericIonsManager->GetIon("alpha++");  
genericIonsManager->GetIon("alpha+");  
genericIonsManager->GetIon("helium");  
genericIonsManager->GetIon("hydrogen");  
genericIonsManager->GetIon("carbon");  
genericIonsManager->GetIon("nitrogen");  
genericIonsManager->GetIon("oxygen");  
genericIonsManager->GetIon("iron");
```

- **Méthode *void GatePhysicsList :: ConstructProcess ()* :**

Cette méthode permet par le biais d'un « *vector* » C++ de lire tous les processus et les modèles choisis par l'utilisateur dans le fichier macro. Si les deux processus sont répétés, un message d'avertissement est retourné, sinon la méthode *ConstructProcesses ()* est appelée pour construire tous les processus et les modèles pour la simulation.

Dans GATE, chaque processus ou chaque modèle physique est défini par deux classes :

- Une classe pour encapsuler le processus physique de Geant4 de manière à le rendre compatible avec GATE ;
- Une classe décrivant les « *messengers* » utilisés pour appeler les fonctionnalités souhaitées dans le fichier macro ;

Par exemple, pour appeler le processus photoélectrique de Geant4 dans GATE, il faut créer deux classes nommées : *GatePhotoElectricPB* (classe pour encapsuler le processus) et *GatePhotoElectricMessenger* (classe décrivant la ligne de commande pour l'utilisateur). Ces classes sont ajoutées au code source de GATE dans le répertoire */source/physics*. Pour appeler ce processus dans une simulation de GATE, on peut utiliser la commande suivante :

/gate/physics/addProcess/PhotoElectric. Tous les processus et les modèles physiques utilisés dans une simulation sont décrits de cette manière dans un fichier macro.

- **Méthode *void GatePhysicsList :: SetCuts ()* :**

Cette méthode définit le seuil en énergie pour la production des particules secondaires dans des régions différentes.

II.1. L'intégration des processus physiques Geant4-DNA dans GATE

II.1.a. Description des classes GATE pour l'appel des processus physiques Geant4-DNA

Dans cette partie, nous présentons la méthode permettant l'intégration des processus physiques Geant4-DNA dans GATE. Ce travail a été effectué avec la version GATE 6.2 basée sur la version Geant4 9.5.

Toutes les particules dont la trace dans la matière utilise les modèles physiques Geant4-DNA sont déclarées dans la méthode *ConstructParticle()* de la classe « *GatePhysicsList* » existante.

Nous avons ajouté de nouvelles classes dans le code source de GATE pour appeler les processus et les modèles physiques de Geant4-DNA. Ces nouvelles classes héritent de la classe *GateVProcess* et sont nommées de telle façon à utiliser le nom des processus physiques de Geant4-DNA (voir le diagramme des classes dans la Figure III-2 et le Table III-1).

Dénomination des processus	Dénomination des classes dans GATE
Attachement	GateDNAAttachment
Diminution de charge	GateDNAChargeDecrease
Augmentation de charge	GateDNAChargeIncrease
Diffusion élastique	GateDNAElastic
Excitation	GateDNAExcitation
Ionisation	GateDNAIonisation
Excitation Vibrationnelle	GateDNAVibExcitation

Table III-1 : Classes créées dans GATE pour l'appel des processus physiques de Geant4-DNA.

La classe nommée « *GateEMDNAProcessMessenger* », héritée de la classe « *G4UImessenger* » a été ajoutée de manière à créer les commandes de l'interface d'utilisateur (voir le diagramme de classes dans la Figure III-2). Les noms des commandes sont listés dans la Figure III-3.

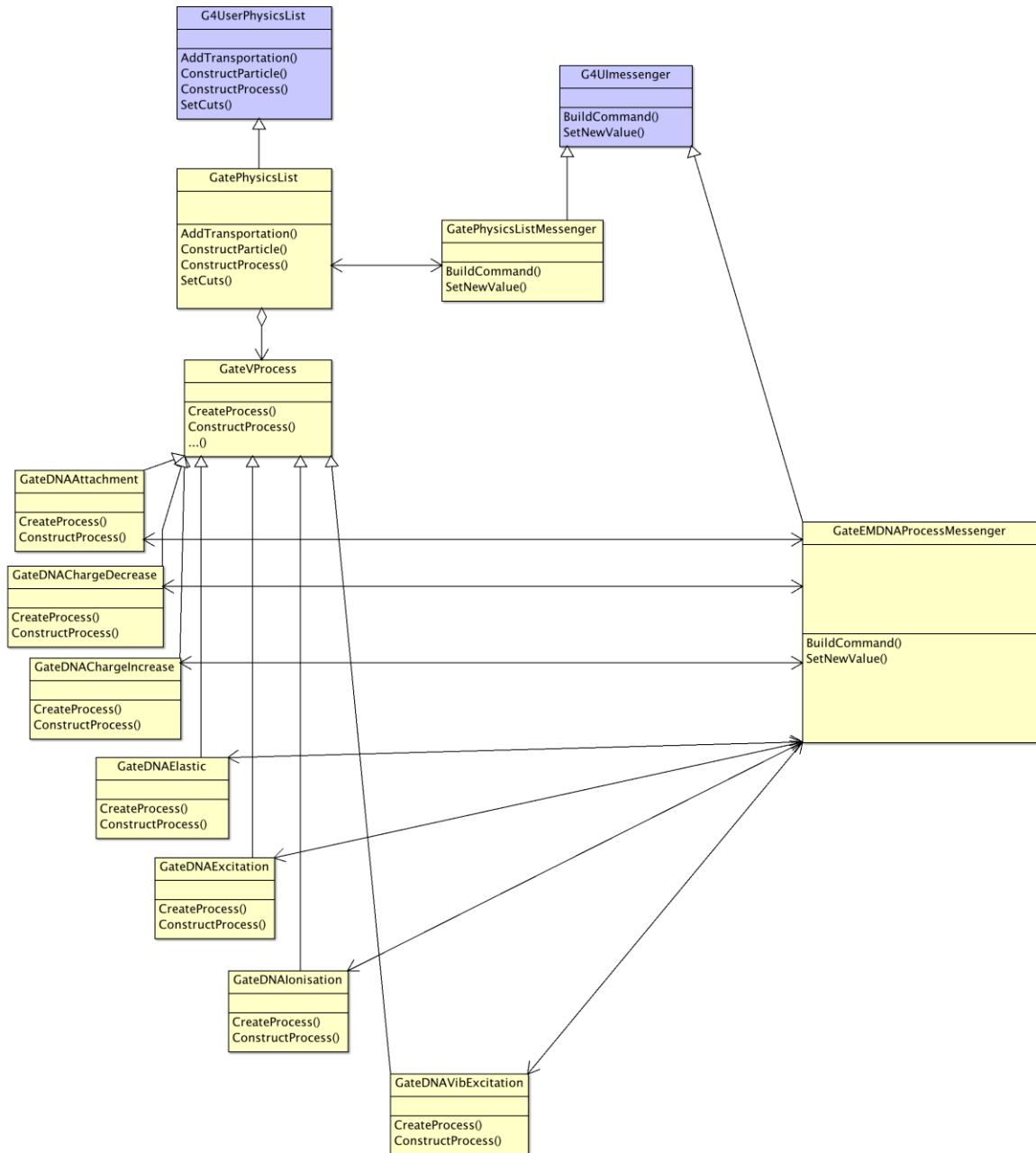


Figure III-2 : Diagramme de classes décrivant l'intégration des processus physiques Geant4-DNA dans GATE.

Toutes les nouvelles classes ont été placées dans le répertoire */source/physics* du code source de GATE.

II.1.b. Exemple d'utilisation des processus physiques Geant4-DNA dans GATE

Nous présentons ci-après dans la Figure III-3 un exemple de fichier macro de GATE détaillant l'utilisation des processus physiques Geant4-DNA dans GATE. Concernant le processus de diffusion élastique des électrons dans l'eau liquide, deux modèles sont disponibles : le modèle « *Rutherford* » et le modèle « *Champion* » (Champion *et al* 2009); l'exemple est ici donné avec l'appel au modèle « *Champion* ».


```

#####
# PHYSICS GEANT4-DNA#
#####
# ELECTRONS
/gate/physics/addProcess DNAElastic e-
/gate/physics/processes/DNAElastic/setModel DNACHampionElasticModel
/gate/physics/addProcess DNAIonisation e-
/gate/physics/addProcess DNAExcitation e-
/gate/physics/addProcess DNAAttachment e-
/gate/physics/addProcess DNAVibExcitation e-
# PROTONS
/gate/physics/addProcess DNAExcitation proton
/gate/physics/addProcess DNAIonisation proton
/gate/physics/addProcess DNACHargeDecrease proton
# HYDROGEN
/gate/physics/addProcess DNAExcitation hydrogen
/gate/physics/addProcess DNAIonisation hydrogen
/gate/physics/addProcess DNACHargeIncrease hydrogen
# ALPHA
/gate/physics/addProcess DNAExcitation alpha
/gate/physics/addProcess DNAIonisation alpha
/gate/physics/addProcess DNACHargeDecrease alpha
# ALPHA+
/gate/physics/addProcess DNAExcitation alpha+
/gate/physics/addProcess DNAIonisation alpha+
/gate/physics/addProcess DNACHargeDecrease alpha+
/gate/physics/addProcess DNACHargeIncrease alpha+
# HELIUM
/gate/physics/addProcess DNAExcitation helium
/gate/physics/addProcess DNAIonisation helium
/gate/physics/addProcess DNACHargeIncrease helium
. . . . .

```

Figure III-3 : Exemple d'utilisation des processus et modèles physiques Geant4-DNA dans un fichier macro de GATE.

Remarques :

Pour la définition de l'eau liquide, il est nécessaire de la déclarer en respectant strictement le nom « G4_WATER » pour utiliser les modèles physiques de Geant4-DNA dans GATE. Cette définition de l'eau liquide fait référence au matériel du NIST¹⁹ (National Institute of Standards and Technology).

A très faible énergie, le processus prédominant pour les électrons est la diffusion élastique. De manière à diminuer les temps de calcul des simulations, il est préférable d'utiliser un « KillActor » de manière à arrêter le suivi des électrons d'énergie inférieure à un certain seuil. Par exemple, pour stopper le suivi des électrons en dessous de 8 eV dans un volume cible nommé « Target », il est possible d'utiliser les commandes décrites ci-dessous.

¹⁹ <http://www.nist.gov/>

```
# Stopper le suivi des électrons d'énergie inférieure à 8 eV
/gate/actor/addActor KillActor MyElectronCapture
/gate/actor/MyElectronCapture/attachTo Target
/gate/actor/MyElectronCapture/addFilter energyFilter
/gate/actor/MyElectronCapture/energyFilter/setEmax 8 eV
```

L'appel des processus et des modèles physiques Geant4-DNA dans GATE permet de décrire de manière très détaillée les processus et modèles dans les simulations. Cependant, les utilisateurs non avertis rencontrent des difficultés à paramétrer leur simulation sans faire d'erreur, il est alors préférable de proposer un appel direct aux listes de physique de Geant4-DNA.

II.2. L'intégration des listes de physiques Geant4-DNA dans GATE

II.2.a. La construction des listes de physique Geant4

Depuis la version Geant4 8.2, il est possible d'appeler des constructeurs de listes de physique dans le répertoire `/source/physics_lists/builders` du code source de Geant4. Un constructeur de listes de physique regroupe les processus et les modèles physiques. Par exemple, « *G4EmStandardPhysics* » regroupe les processus physiques du modèle standard de Geant4, « *G4EmStandardPhysics_Option3* » regroupe les processus physiques standard recommandés pour les applications de dosimétrie dans le domaine de la physique médicale et « *G4EmDNAPhysics* » regroupe les processus et des modèles physiques de Geant4-DNA pour les applications de radiobiologie. Ces constructeurs permettent une utilisation simplifiée et sûre de la physique de Geant4. L'utilisation des listes de physique pour les utilisateurs de GATE sera rendue publique dans la version 7.0 utilisant la version Geant4 9.6.

La Figure III-4 représente le diagramme de classes décrivant la méthodologie d'appel aux constructeurs de liste de physique de Geant4.

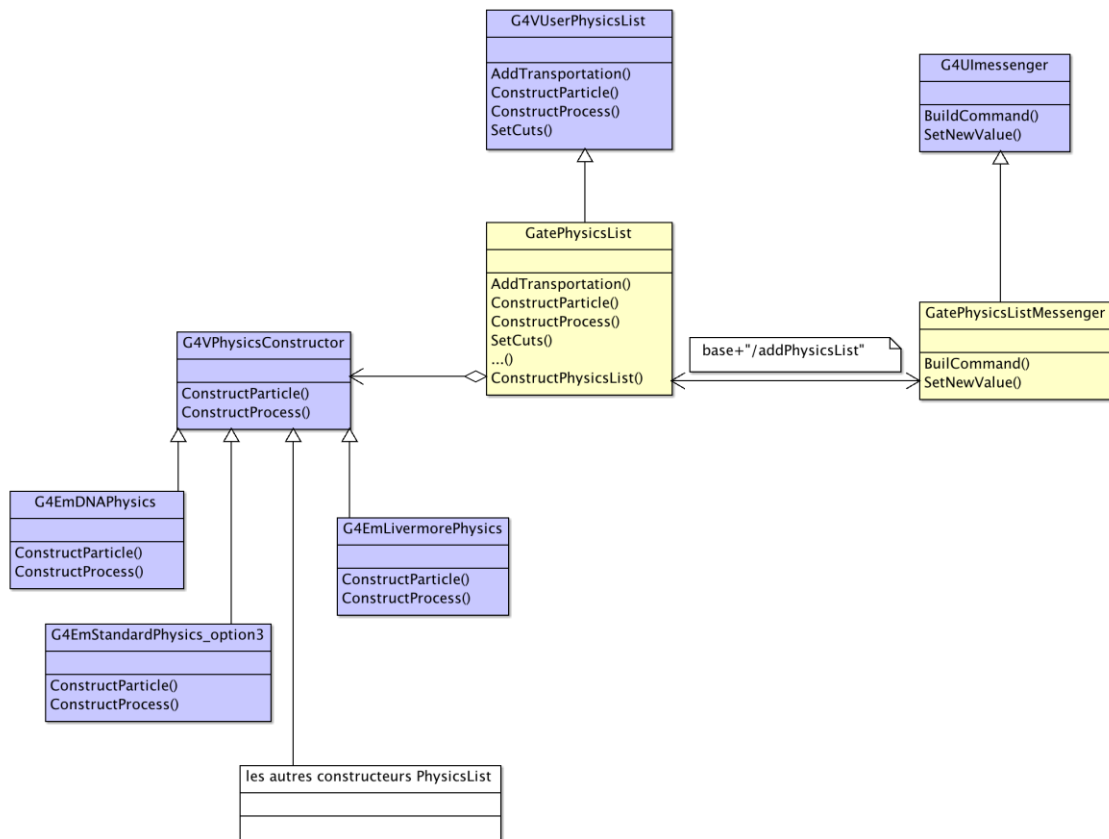


Figure III-4 : Diagramme de classes pour l'appel des constructeurs des listes de physique Geant4 dans GATE.

Les classes décrivant les listes de physique héritent de la classe « *G4VPhysicsConstructor* ». La méthode *ConstructPhysicsList()* de la classe « *GatePhysicsList* » a été modifiée pour permettre de construire les processus physiques dans la classe « *G4VPhysicsConstructor* ». Nous avons également modifié la définition d'une nouvelle ligne de commande dans la classe « *GatePhysicsListMessenger* » pour appeler les constructeurs des listes de physique. La liste des commandes pour l'appel des constructeurs de Geant4 dans GATE est présentée dans le Table III-2 suivant :

Dénomination des constructeurs de liste de physique dans Geant4	Dénomination des commandes dans GATE
G4EmStandardPhysics	/addPhysicsList/emstandard
G4EmStandardPhysics_option1	/addPhysicsList/emstandard_opt1
G4EmStandardPhysics_option2	/addPhysicsList/emstandard_opt2
G4EmStandardPhysics_option3	/addPhysicsList/emstandard_opt3
G4EmLivermorePhysics	/addPhysicsList/emlivermore
G4EmLivermorePolarizedPhysics	/addPhysicsList/emlivermore_polar
G4EmPenelopePhysics	/addPhysicsList/empenelope
G4EmDNAPhysics	/addPhysicsList/emDNAPhysics

Table III-2 : Liste des constructeurs de liste de physique Geant4 et leur dénomination en ligne de commande dans GATE.

II.2.b. Exemple d'utilisation du constructeur de liste de physique Geant4-DNA dans GATE

En se basant sur l'exemple « *microdosimetry* » fourni par la collaboration Geant4-DNA, nous avons élaboré un exemple GATE nommé « *MicrodosimetryBuilder* », simulant le parcours de protons d'énergie 100 keV dans l'eau liquide.

La géométrie est une boîte nommée « *Target* » composée d'eau liquide de dimensions $1 \times 1 \times 1 \mu\text{m}^3$. Dans cet exemple, nous utilisons les modèles physiques de Geant4-DNA. Pour l'appel au constructeur de la liste de physique Geant4-DNA, nous utilisons la commande suivante :

```
# PHYSICS # Pour appel des listes de physiques
/gate/physics/addPhysicsList emDNAPhysics
```

Remarques :

Les mêmes recommandations que dans la partie II.1 ont été appliquées pour la déclaration de « G4_WATER » et l'utilisation du « *KillActor* » pour tuer les électrons en dessous de 8 eV.

La visualisation des processus et des modèles de physique Geant4-DNA dans GATE est montrée dans la Figure III-5 suivante.

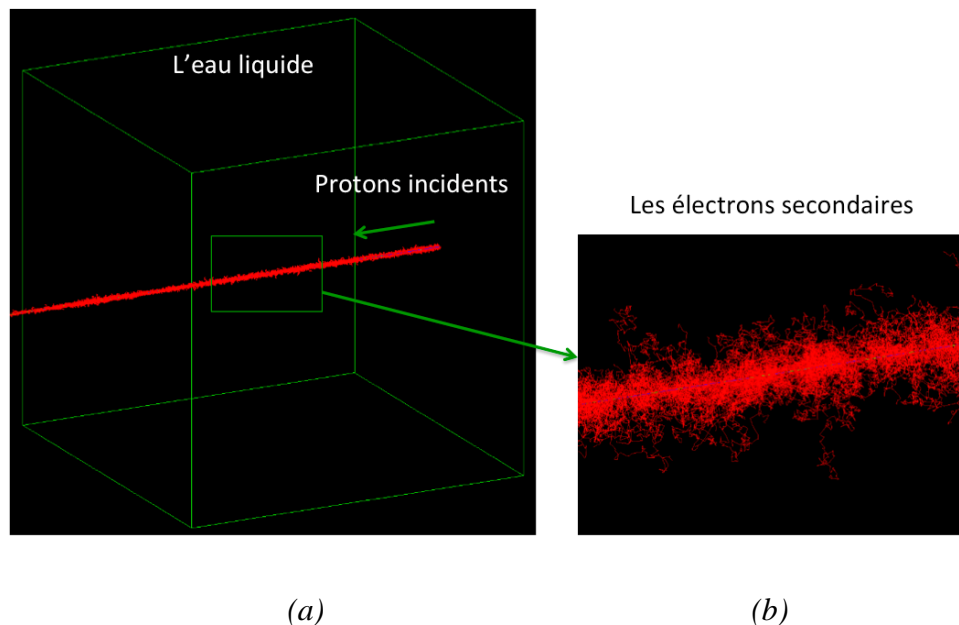


Figure III-5 (a) et (b) : (a) Visualisation OpenGL de l'exemple MicrodosimetryBuilder simulant 100 protons de 100 keV. (b) Zoom sur la trace des protons et la production des électrons secondaires dans l'eau liquide.

La sélection des listes de physique par l'utilisateur permet de garantir une utilisation correcte des processus et modèles disponibles à ce jour. Des recommandations de la part des

collaborations GATE et Geant4 sont délivrées aux utilisateurs depuis leurs sites web respectifs^{20 ; 21}.

II.3. Couplage des modèles Geant4-DNA avec les autres modèles électromagnétiques

II.3.a. Méthode de couplage des modèles physiques Geant4 dans GATE

De manière à permettre une simulation multi-échelles de l'interaction des particules ionisantes avec la matière, nous avons implémenté la méthode de couplage des modèles physiques proposée par Ivanchenko et al. (Ivanchenko *et al* 2012) dans GATE. Cette méthode consiste à appliquer des modèles à une particule en fonction de son énergie et de la région dans laquelle elle se trouve. La Figure III-6 représente le diagramme de classes pour le couplage des modèles physiques Geant4-DNA avec les autres modèles physiques disponibles dans GATE à savoir, les modèles *Standard*, *Livermore* et *PENELOPE* dans GATE.

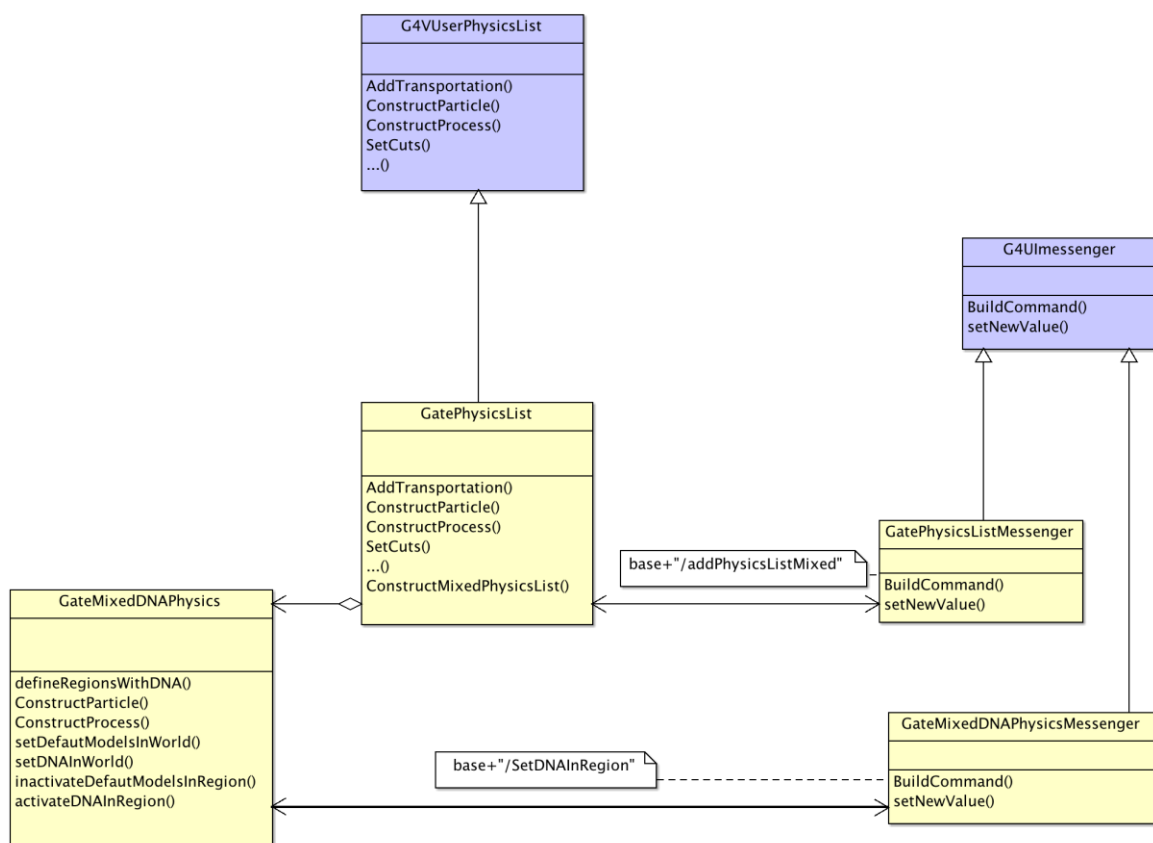


Figure III-6 : Diagramme de classes pour le couplage des modèles physiques Geant4 dans GATE.

Nous avons créé la classe « *GateMixedDNAPhysics* » dans le code source de GATE. Cette classe permet le couplage des modèles physiques Geant4-DNA avec les autres modèles physiques électromagnétiques (*Standard*, *Livermore* et *PENELOPE*) de Geant4 dans GATE ; elle peut être considérée comme un constructeur de liste de physique. Les modèles de

²⁰ http://www-geant4.kek.jp/lxr/source/physics_lists/builders/?v=9.6.p2

²¹

http://wiki.opengatecollaboration.org/index.php/Users_Guide_V6.2:Setting_up_the_physics

physique électromagnétique sont activés dans le volume mère « WorldVolume » et les modèles Geant4-DNA sont activés dans les régions choisies « cibles ». Nous avons créé également la classe « *GateMixedDNAPhysicsMessenger* » héritée de la classe *G4UImessenger* dans le code source de GATE, cette classe définit la ligne de commande permettant de choisir les régions pour lesquelles on applique les modèles physiques Geant4-DNA.

Dans la classe « *GatePhysicsList* », nous avons créé une méthode « *ConstructMixedPhysicsList* » qui permet de construire les processus physiques pour la classe « *GateMixedDNAPhysics* ». Dans la classe « *GatePhysicsListMessenger* » nous avons créé la définition d'une nouvelle ligne de commande pour l'appel de la classe « *GateMixedDNAPhysics* ».

II.3.b. Exemple d'utilisation

Nous proposons le benchmark « *benchDNA* » pour utiliser le couplage des modèles physiques de Geant4 dans GATE.

II.3.b.1. Géométrie

Comme montré à la Figure III-7, le volume world « WorldVolume » est une boîte de dimension $0,3 \times 0,3 \times 1 \text{ mm}^3$ d'eau liquide. Ce volume contient trois volumes « cibles » de dimensions $0,3 \times 0,3 \times 0,05 \text{ mm}^3$ constitués également d'eau liquide. Les volumes « cibles » sont disposés successivement et espacés de $100 \mu\text{m}$ suivant l'axe d'émission des particules (*Oz*).

II.3.b.2. Définition des listes de physique

Dans la macro d'exemple ci-dessous, le couplage des modèles physiques est utilisé. Les modèles physiques « *Standard_option3* » de Geant4 sont activés dans le « WorldVolume » et la cible nommée « Target2 ». Les modèles physiques Geant4-DNA sont activés dans les deux autres volumes cibles nommés « Target1 » et « Target3 ». Le *KillActor* est appliqué dans les deux petits volumes « cibles » « Target1 » et « Target3 » pour stopper la simulation des électrons d'énergie inférieure à 8 eV.

Le seuil de production dans le « WorldVolume » et dans le « Target2 » est fixé à $4 \mu\text{m}$.

```
# PHYSICS # Pour appel le couplage des listes de physiques
/gate/physics/addPhysicsListMixed      emstandard_opt3_mixed_emdna
/gate/physics/SetDNAInRegion           Target1
/gate/physics/SetDNAInRegion           Target3
/gate/physics/ConstructProcessMixed
... ..
# Actor
/gate/actor/addActor    KillActor      killETarget1
/gate/actor/killETarget1/attachTo      Target1
/gate/actor/killETarget1/addFilter      energyFilter
```

```
/gate/actor/killETarget1/energyFilter/setEmax 8.0 eV
... ..
```

II.3.b.3. Source

Une source de protons monoénergétiques de 8 MeV est utilisée dans cet exemple.

II.3.b.4. Fichiers de sortie

Le spectre d'énergie des particules secondaires dans les trois volumes cibles est enregistré en utilisant l'« *EnergySpectrumActor* » associé à un filtre permettant de sélectionner uniquement les particules secondaires.

II.3.b.5. Le tracking des particules

L'option de « tracking verbose » est activée pour vérifier le couplage des modèles physiques dans des volumes différents. Nous pouvons ainsi vérifier ci-dessous que les modèles physiques « Standard » sont bien activés dans le « WorldVolume » et le « Target2 » et les modèles physiques Geant4-DNA sont bien activés dans les deux volumes « cibles » Target1 et Target3.

```
*****
* G4Track Information: Particle = proton, Track ID = 1, Parent ID = 0
*****
```

Step#	X(mm)	Y(mm)	Z(mm)	KinE(MeV)	dE(MeV)	StepLeng	TrackLeng	NextVolume	ProcName
0	0	0	-0.1	8	0	0	0	world_phys	initStep
1	0	0	-0.0996	8	0.00181	0.000426	0.000426	world_phys	hloni
2	7.59e-07	-5.32e-07	-0.099	7.99	0.00289	0.000566	0.000992	world_phys	hloni
3	1.01e-06	-1.69e-06	-0.098	7.99	0.00349	0.00104	0.00204	world_phys	hloni
.....									
52	0.000253	0.000134	-0.0271	7.57	0	2.15e-05	0.0729	world_phys	hloni
53	0.000278	0.000141	-0.025	7.57	0.0077	0.00212	0.075	Target_phys	Transportation
54	0.000278	0.000141	-0.025	7.57	1.08e-05	7.09e-08	0.075	Target1_phys	proton_G4DNAIonisation
55	0.000279	0.000141	-0.025	7.57	1.6e-05	1.59e-05	0.075	Target1_phys	proton_G4DNAIonisation
.....									
4711	0.00224	0.00023	0.0931	6.78	0.0286	0.00604	0.193	world_phys	hloni
4712	0.00229	0.00023	0.095	6.77	0.0118	0.00195	0.195	Target2_phys	Transportation
4713	0.00229	0.00023	0.095	6.77	1.08e-05	7.46e-06	0.195	Target2_phys	hloni
.....									
9861	0.0051	0.000516	0.194	6.12	0.0111	0.00264	0.295	world_phys	hloni
9862	0.00512	0.000521	0.195	6.11	0.00328	0.000544	0.295	Target3_phys	Transportation
9863	0.00512	0.000521	0.195	6.11	1.34e-05	1.96e-06	0.295	Target3_phys	proton_G4DNAIonisation
.....									
15399	0.00673	0.00125	0.245	5.73	1.6e-05	4.74e-06	0.345	Target3_phys	proton_G4DNAIonisation
15400	0.00673	0.00125	0.245	5.73	1.12e-05	9.37e-06	0.345	Target3_phys	proton_G4DNAExcitation
15401	0.00673	0.00125	0.245	5.73	0	5.4e-06	0.345	world_phys	Transportation
15402	0.00678	0.00128	0.246	5.72	0.00685	0.00141	0.347	world_phys	hloni
.....									

II.3.b.6. La visualisation

Nous proposons une visualisation permettant d'identifier les électrons secondaires (en rouge) dans les volumes « cible » et la trace des protons primaires (en bleu) (cf Figure III-7).

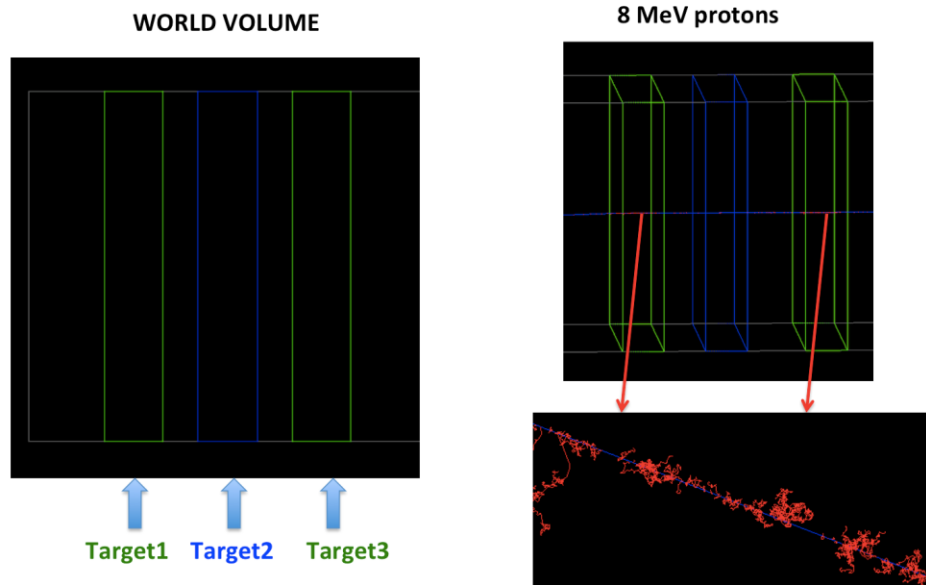


Figure III-7 : Visualisation OpenGL de la trace des protons primaires de 8 MeV dans le « WorldVolume », les cibles « Target1 » et « Target3 » incluant Geant4-DNA et la production d'électrons secondaires dans les volumes « cibles » en utilisant le couplage des modèles physiques.

II.3.b.7. Les spectres d'énergie

La Figure III-8 présente les spectres d'énergie des particules dans les trois volumes « cibles » pour la simulation de 50 protons de 8 MeV.

Le seuil de production des secondaires ayant été fixé à $4\ \mu\text{m}$ (qui correspond à $2,9\ \text{keV}$) dans le « WorldVolume », tout volume contenu dans le « WorldVolume » hérite d'un seuil de production des secondaires à $4\ \mu\text{m}$. Comme Geant4-DNA simule toutes les interactions de façon discrète, il ne dispose pas de seuil de production. Les deux cibles appliquant les modèles Geant4-DNA doivent être insensibles au seuil de production que nous avons fixé dans le « WorldVolume ». Dans la Figure III-8, nous vérifions bien la coupure en dessous de $4\ \mu\text{m}$ ($2,9\ \text{keV}$) dans la cible « Target2 » contrairement aux deux autres cibles.

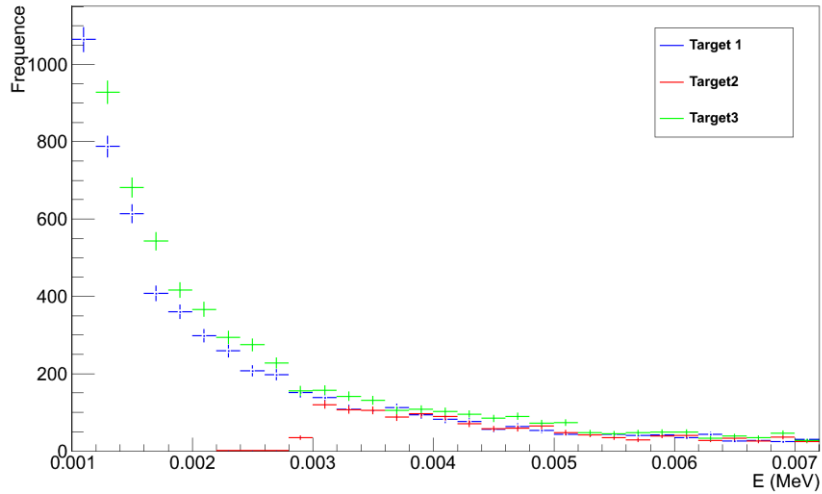


Figure III-8 : Le spectre de fréquence d'énergie des particules secondaires dans les volumes « cible » : Target1, Target2 et Target3.

Le couplage des modèles physiques de Geant4 dans GATE permet d'utiliser facilement des modèles physiques différents dans une simulation. Il reste néanmoins un important travail de validation pour garantir aux utilisateurs un couplage correct des modèles physiques.

III. Validations

Dans un premier temps, il est nécessaire d'assurer la validité de l'implémentation des processus et modèles physiques Geant4-DNA dans GATE pour la communauté d'utilisateurs. Dans ce but, nous avons calculé les parcours et pouvoirs d'arrêt des électrons et protons ainsi que les points kernel de dose. Tous les résultats présentés dans cette partie sont obtenus dans l'eau liquide pour la version 7.0 beta de GATE utilisant Geant4 9.6.

III.1. Calcul du parcours et des pouvoirs d'arrêt

III.1.a. Cas des électrons

III.1.a.1. Matériels et méthodes

Pour déterminer le parcours des électrons dans l'eau liquide avec GATE en utilisant les modèles physiques de Geant4-DNA, nous avons créé une source ponctuelle d'électrons mono-énergétiques, placée au centre d'une boîte d'eau liquide (de densité 1 g/cm^3) et de dimensions $10 \times 10 \times 10 \text{ mm}^3$. Les simulations ont été réalisées avec 10^4 particules primaires sur une gamme d'énergie de $7,4 \text{ eV}$ à 100 keV . Nous avons utilisé les fonctionnalités de l'Actor « *TrackLengthActor* » dans GATE pour calculer le parcours de chaque particule incidente.

Pour déterminer le pouvoir d'arrêt des électrons nous nous sommes basés sur la même géométrie que celle utilisée pour le calcul du parcours des électrons. Nous avons créé un nouvel Actor nommé « *DNASToppingPowerElectronsActor* » permettant de calculer le pouvoir d'arrêt total des processus inélastiques des électrons (ionisation et excitation). Cet Actor accumule l'énergie totale déposée (dE) par la particule incidente le long de son

parcours (dx). L'énergie totale déposée le long du parcours est accumulée jusqu'à atteindre 100 premiers pas de collision, ce qui assure une valeur de dx suffisamment petite. La simulation est réalisée avec une statistique de 10^4 particules incidentes pour obtenir des résultats stables.

III.1.a.2. Résultats

La Figure III-9 montre les valeurs obtenues pour le calcul du parcours des électrons avec Geant4-DNA, GATE et comparés aux données de l'ICRU 37 (ICRU-37 1984).

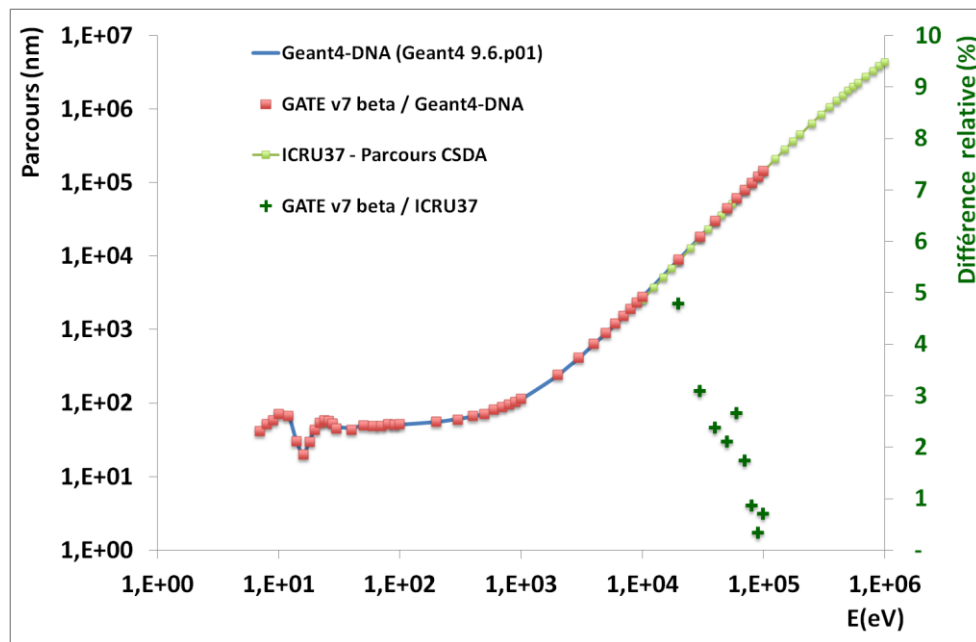


Figure III-9 : Comparaison des valeurs du parcours des électrons obtenus avec Geant4-DNA (Geant4 9.6), GATE v7 bêta et les données de l'ICRU 37 (ICRU-37 1984).

On observe des résultats identiques pour les valeurs du parcours des électrons en utilisant Geant4-DNA et GATE sur une gamme d'énergie de 7,4 eV à 100 keV. Une différence relative maximale de 4,78 % est trouvée entre Geant4-DNA/GATE et les données de l'ICRU-37 sur une gamme d'énergie de 10 keV à 100 keV.

La Figure III-10 montre les pouvoirs d'arrêt massiques des électrons dans l'eau liquide calculés avec Geant4-DNA et GATE. Ces valeurs sont comparées avec les données des rapports ICRU-37 (ICRU-37 1984) et ICRU-16 (ICRU-16 1970).

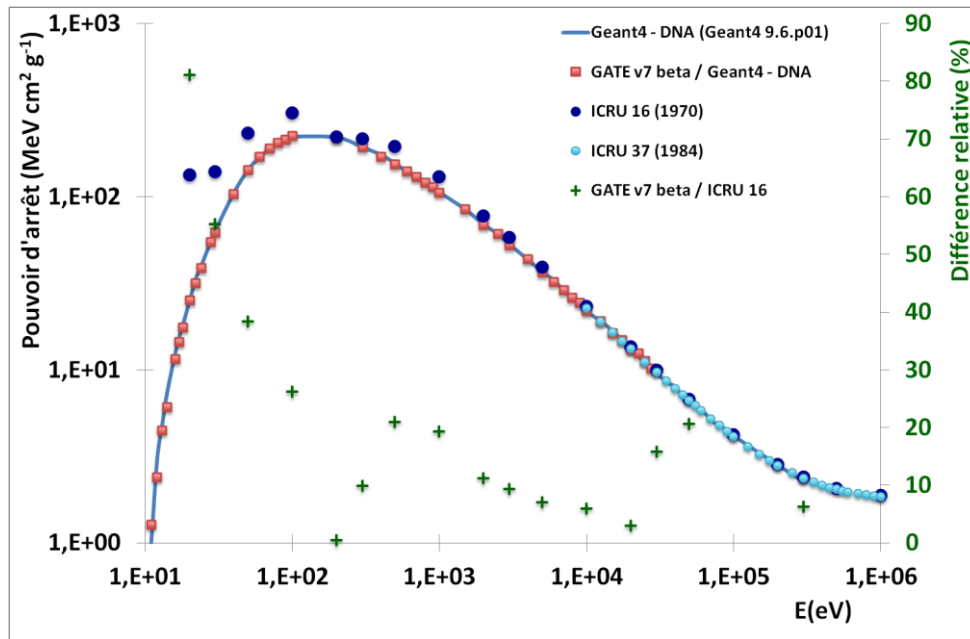


Figure III-10 : Comparaison des pouvoirs d'arrêt des électrons obtenus avec Geant4-DNA (Geant4 9.6), GATE et avec les données des rapports ICRU 37 (ICRU-37 1984) et ICRU 16 (ICRU-16 1970).

Les valeurs de pouvoirs d'arrêt massiques sont identiques entre Geant4-DNA et GATE. On observe un très bon d'accord entre ces valeurs et les données du rapport ICRU-37 sur une gamme d'énergie de 10 keV à 1 MeV (différence relative maximale de 3,7 %), un accord plus approximatif est trouvé entre les valeurs calculées et les données du rapport ICRU-16 ; sur une gamme d'énergie de 30 eV à 1 MeV la différence relative maximale est de 20,89 %, en dessous de 3 eV, les écarts sont supérieurs à 26,15 %. Le rapport ICRU 16 précise qu'en dessous de 10 keV les calculs théoriques ne sont pas applicables.

III.1.b. Cas des protons

III.1.b.1. Matériels et méthodes

Pour le calcul des parcours des protons dans l'eau liquide en utilisant les modèles physiques Geant4-DNA (ionisation, excitation et changement de charge), nous avons simulé une source ponctuelle de protons mono-énergétiques, placée au centre d'une boîte d'eau liquide (de densité 1 g/cm^3) de dimensions $1 \times 1 \times 1 \text{ m}^3$. Les simulations ont été réalisées avec 10^4 particules incidentes sur une gamme en énergie de 1 keV à 100 MeV. Nous avons créé l'Actor « *DNATrackLengthProtonsActor* » capable de suivre les protons et ainsi que les atomes d'hydrogène.

Pour le calcul des pouvoirs d'arrêt des protons dans l'eau liquide, la même géométrie que celle décrite précédemment est utilisée. Nous avons créé l'Actor « *DNASToppingPowerProtonsActor* » capable de suivre les protons et les atomes d'hydrogène et de calculer le pouvoir d'arrêt total (incluant les processus d'ionisation, d'excitation et de changement de charge du proton et de l'hydrogène) en accumulant l'énergie totale déposée par la particule incidente le long de son parcours. L'énergie totale déposée est accumulée le long du parcours jusqu'à atteindre 5 % de l'énergie initiale (Francis *et al* 2011). Les simulations sont réalisées avec une statistique élevée (10^4 particules incidentes) pour obtenir des résultats stables.

III.1.b.2. Résultats

La Figure III-11 montre les valeurs des parcours pour les protons dans l'eau liquide, une comparaison est faite entre les calculs Geant4-DNA, GATE et les données du rapport ICRU-49 (ICRU-49 1993).

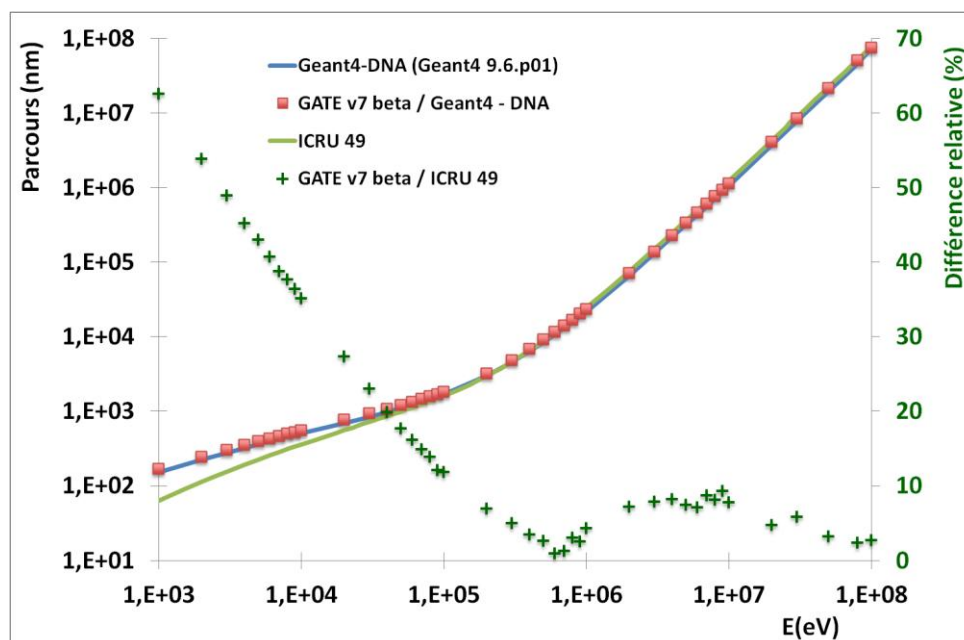


Figure III-11 : Comparaison des parcours des protons dans l'eau liquide obtenus avec Geant4-DNA (Geant4 9.6), GATE et les données de l'ICRU 49 (ICRU-49 1993).

Les valeurs de parcours des protons sont identiques entre Geant4-DNA et GATE. Un bon accord est observé à haute énergie entre les simulations et les données du rapport ICRU-49, de 100 keV à 100 MeV la différence relative maximale est de 8,5 %. On observe des différences plus importantes en-dessous de 100 keV, la différence relative est toujours supérieure à 11,8 %. Cette différence peut provenir de valeurs un peu trop faibles de section efficace du pouvoir d'arrêt à basse énergie et de l'absence de diffusion élastique.

La Figure III-12 montre les valeurs du pouvoir d'arrêt des protons dans l'eau liquide calculées avec Geant4-DNA et GATE utilisant les modèles physiques Geant4-DNA (ionisation, excitation et changement de charge). Ces valeurs sont comparées avec des données du rapport ICRU-49 (ICRU-49 1993).

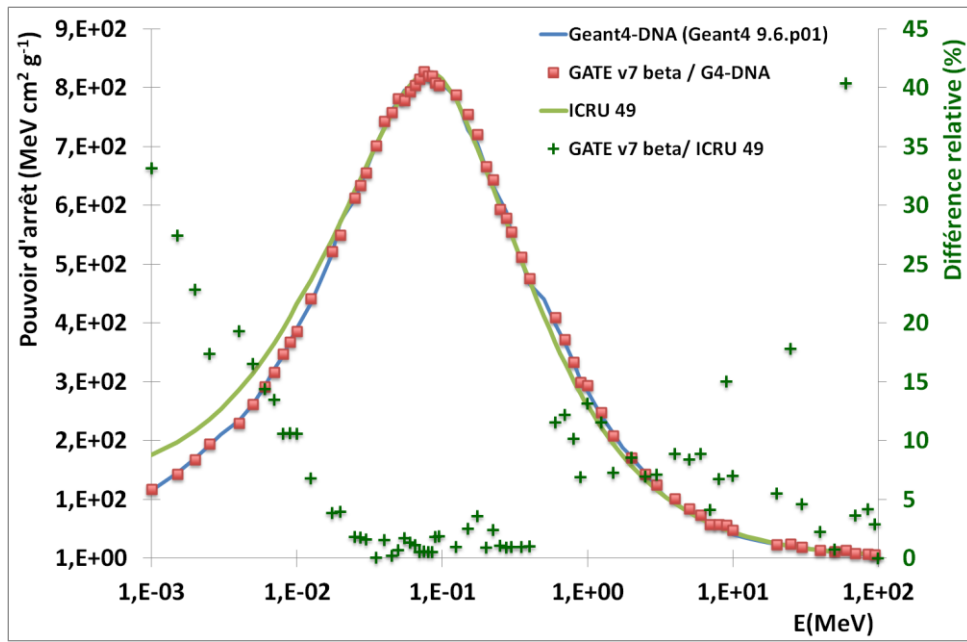


Figure III-12 : Comparaison des pouvoirs d'arrêt des protons obtenus avec Geant4-DNA, GATE et les données de l'ICRU 49 (ICRU-49 1993).

On observe des valeurs identiques de pouvoirs d'arrêt des protons entre Geant4-DNA et GATE. Un bon accord entre ces valeurs est observé avec les données de l'ICRU-49 au-delà 20 keV (différence relative maximale de 17,8 %). Les différences observées en dessous de 20 keV peuvent provenir de l'absence de processus de diffusion élastique des protons et des atomes d'hydrogène dans l'eau liquide.

III.2. Calcul de points kernel de dose

Le but de cette étude est de comparer les modèles Standard et les modèles Geant4-DNA (implémentés dans GATE) pour le calcul de la dose déposée dans l'eau liquide, milieu de référence pour les applications en physique médicale. Nous avons donc choisi de calculer des points kernels de dose pour des électrons monoénergétiques. Étant donné qu'il n'existe pas de mesures expérimentales associées, les valeurs de distribution de dose élémentaire calculées par GATE sont comparées à celles obtenues avec le code Monte-Carlo EGSnrc, validé pour ces applications (Mainegra-Hing *et al* 2005).

III.2.a. Matériels et méthodes

III.2.a.1. Définition des Dose Point Kernels (ou points kernels de dose)

Il s'agit de distributions de dose obtenues en simulant une source ponctuelle mono-énergétique placée au centre d'un grand volume. La dose déposée est enregistrée dans des couches concentriques dont l'épaisseur est une fraction du parcours CSDA (Continuous Slowing Down Approximation) des électrons primaires.

Le calcul du point kernel de dose (grandeur normalisée et sans dimension) est effectué suivant la formule suivante (Cross *et al* 1992):

$$J(r/R_{CSDA}, E) = 4\pi r^2 D(r, E) R_{CSDA}/E \quad \text{Équation III-1}$$

où :

$D(r, E)$ est la dose absorbée ($MeV \cdot g^{-1}$) par particule primaire dans la couche située à la distance $r(cm)$;

R_{CSDA} est le parcours CSDA ($g \cdot cm^{-2}$) de l'électron primaire d'énergie $E(MeV)$;

$J(r/R_{CSDA}, E)$ est la grandeur normalisée représentant la part d'énergie déposée par particules primaire dans une couche sphérique délimitée par les rayons r/R_{CSDA} et $r/R_{CSDA} + d(r/R_{CSDA})$.

Les valeurs du parcours CSDA sont tirées de la base de données ESTAR du NIST²². Les valeurs du parcours des électrons utilisant les modèles physiques Geant4-DNA sont calculées avec le *benchmark* « *ElectronsRange* ».

Dans notre étude, nous avons calculé les points kernels de dose pour des électrons monoénergétiques de 10 keV, 15 keV, 50 keV et 100 keV dans l'eau liquide. Le dépôt d'énergie est enregistré dans 24 couches sphériques concentriques depuis le point source jusqu'à la distance $r/R_{CSDA} = 1,2$.

Les niveaux d'énergie des électrons, leurs parcours CSDA dans l'eau liquide, leurs parcours dans l'eau liquide calculés par les modèles physiques Geant4-DNA ainsi que les épaisseurs des couches concentriques d'épaisseurs équivalentes à $0,05 \times R_{CSDA}$ sont présentés dans le Table III-3.

Énergie (MeV)	R_{CSDA} ($g \cdot cm^{-2}$) NIST	Épaisseur des sphères concentriques $0,05 \times R_{CSDA}$ ($g \cdot cm^{-2}$)	R_{CSDA} ($g \cdot cm^{-2}$) calculé par Geant4-DNA	Épaisseur des sphères concentriques $0,05 \times R_{CSDA}$ ($g \cdot cm^{-2}$)
0,01	$2,515 \times 10^{-4}$	$1,2575 \times 10^{-5}$	$2,766 \times 10^{-4}$	$1,3830 \times 10^{-5}$
0,015	$5,147 \times 10^{-4}$	$2,5735 \times 10^{-5}$	$5,478 \times 10^{-4}$	$2,7390 \times 10^{-5}$
0,05	$4,320 \times 10^{-3}$	$2,1600 \times 10^{-4}$	$4,413 \times 10^{-3}$	$2,2065 \times 10^{-4}$
0,1	$1,431 \times 10^{-2}$	$7,1550 \times 10^{-4}$	$1,440 \times 10^{-2}$	$7,2000 \times 10^{-4}$

Table III-3 : Énergie des électrons, parcours CSDA dans l'eau et épaisseurs des couches concentriques utilisées pour le calcul des points kernels de dose.

III.2.a.2. Calcul des points kernels de dose avec GEANT4

Nous avons utilisé Geant4 9.5 avec les modèles physiques électromagnétiques Geant4-DNA et Standard (liste de physique *Standard_Option3*). Pour les modèles Standard, dans la version Geant4 9.5, le modèle de diffusion multiple par défaut est le modèle *Urban95*. D'autres modèles de diffusion multiple sont disponibles : *Urban90* qui a montré une bonne aptitude pour le calcul des points kernels de dose (Maigne *et al* 2011) et *Urban93*. Ces trois

²² <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>

modèles de diffusion multiple ont été utilisés dans mon étude. Le seuil de production des particules secondaires a été fixé à $1\ \mu m$, ce qui correspond à une énergie d'environ $1\ keV$ dans l'eau liquide. Pour chaque simulation, 10^6 d'électrons incidents ont été simulés.

III.2.a.3. Calcul de points kernels de dose avec GATE utilisant les processus Geant4-DNA

GATE incluant les modèles Geant4-DNA a été utilisé pour le calcul des points kernels de dose à $10\ keV$ et $15\ keV$. Il est à noter que les processus physiques Geant4-DNA sont des processus discrets et n'utilisent pas les seuils de production des particules secondaires.

Un Actor « *DosePointKernelActor* » a été spécialement créé pour enregistrer la dose déposée dans les couches concentriques. Le modèle de diffusion élastique des électrons de C. Champion est utilisé jusqu'à $7,4\ eV$. Pour chaque simulation, 5×10^4 d'électrons incidents ont été simulés.

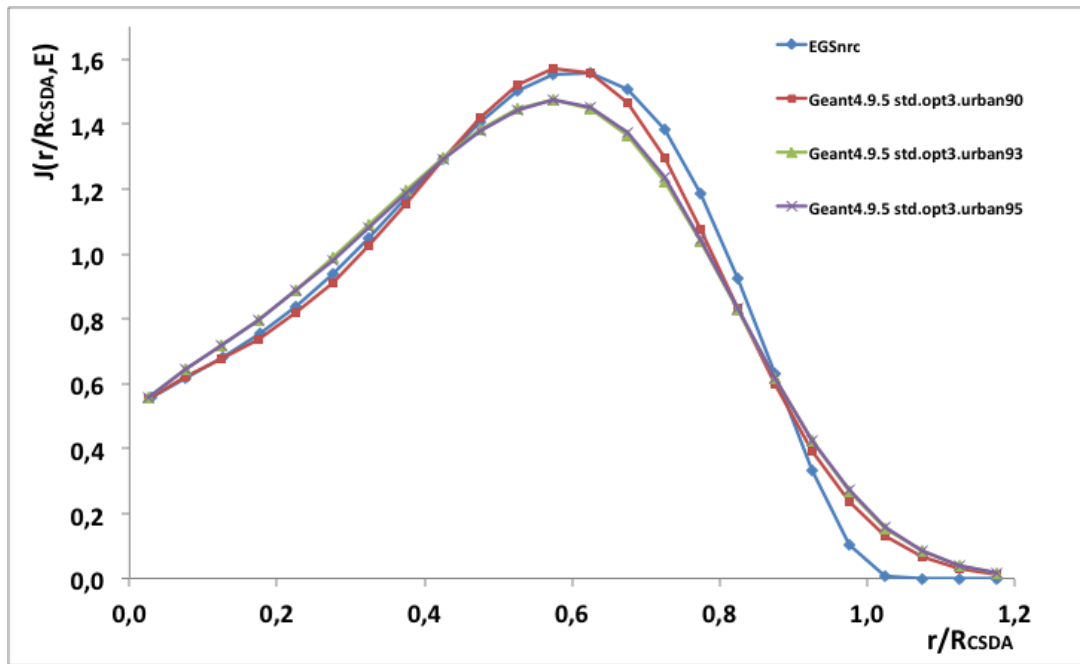
III.2.a.4. Calcul de points kernels de dose avec EGSnrc

EGSnrc fournit un code utilisateur EDKnrc pour calculer les points kernels de dose développé par Mainegra-Hing et al. (Mainegra-Hing *et al* 2005). Le code *PRESTA II* pour le transport des électrons est activé ainsi que l'algorithme de traversée des frontières *EXACT* de façon à simuler le transport des électrons en diffusion simple près des frontières. La perte maximale d'énergie continue est fixée via le paramètre *ESTEPE*, à 1 % de l'énergie cinétique des particules. Le seuil de suivi des particules *ECUT* a été fixé à $1\ keV$, au-dessous de cette valeur la particule n'est plus suivie et son énergie est déposée localement. Un million d'électrons incidents ont été simulés à chaque simulation pour quatre niveaux d'énergies incidentes : $10\ keV$, $15\ keV$, $50\ keV$ et $100\ keV$ (Maigne *et al* 2011).

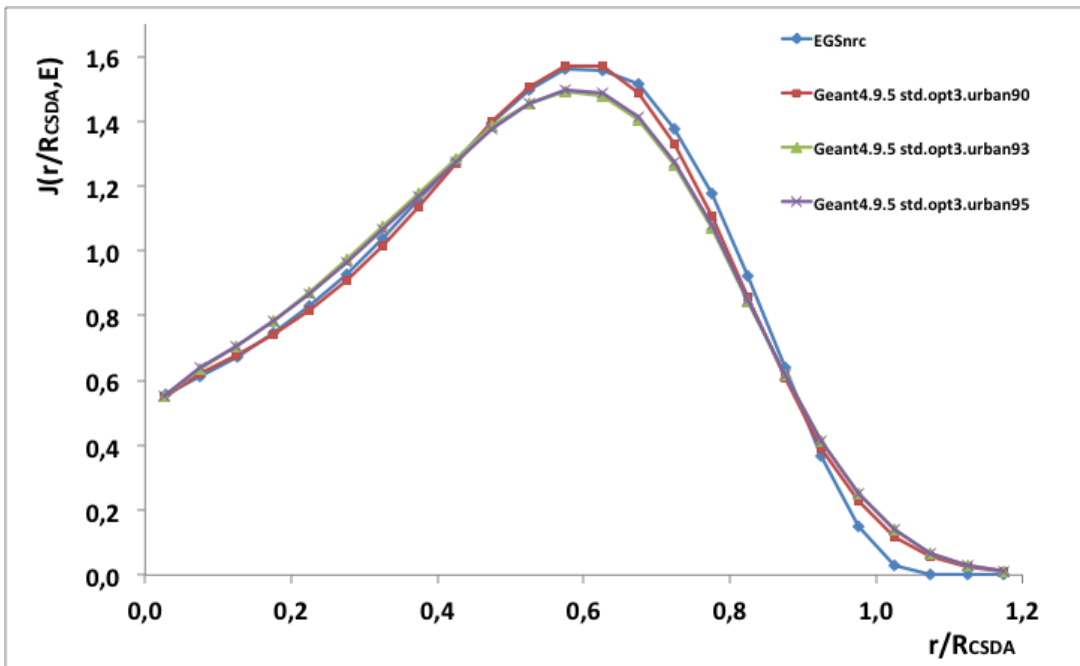
III.2.b. Résultats et discussions

III.2.b.1. Comparaison entre Geant4 et EGSnrc

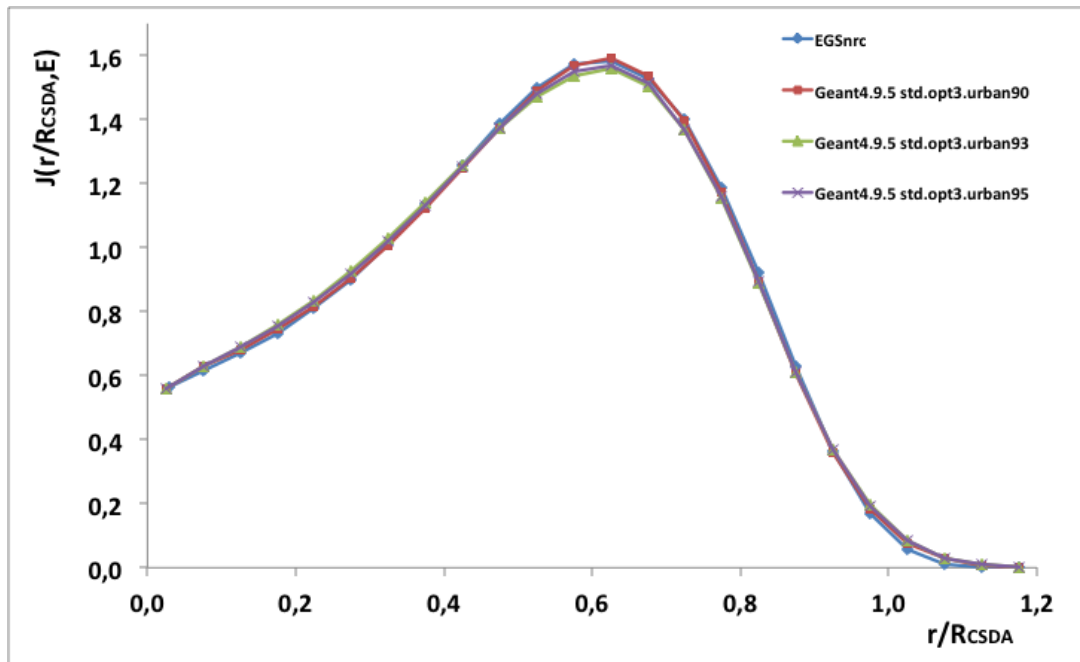
La Figure III-13 présente la comparaison des points kernels de dose obtenus par Geant4 9.5, utilisant les modèles Standard (liste de physique *Standard_Option3*), pour différents modèles de diffusion multiple : *Urban90*, *Urban93* et *Urban95*, avec EGSnrc.



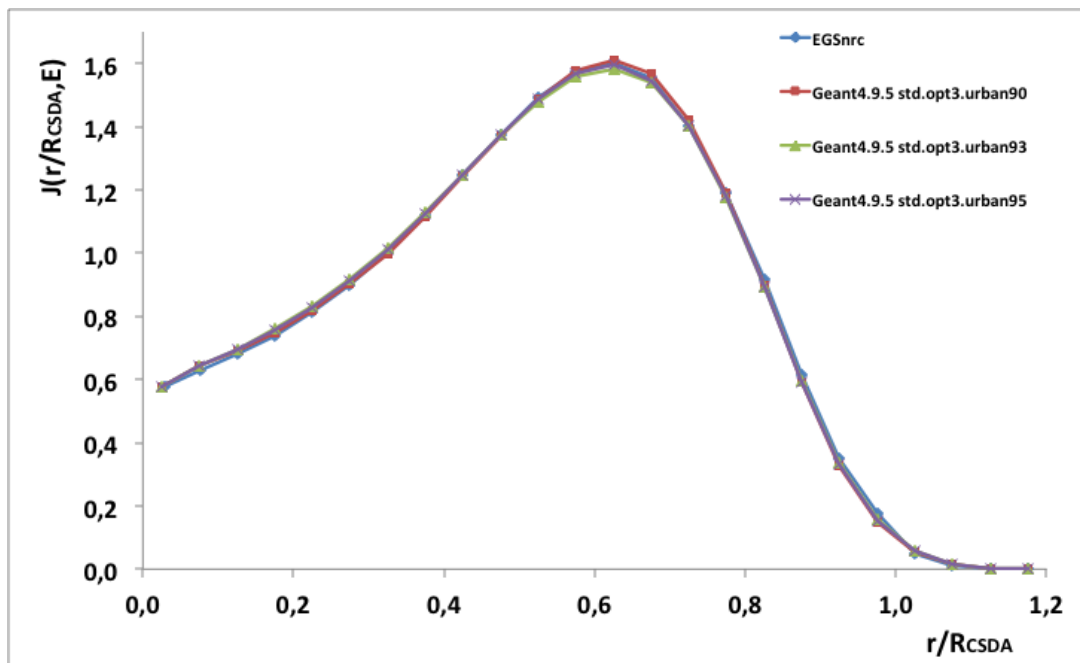
(a) : 10 keV



(b) : 15 keV



(c) : 50 keV



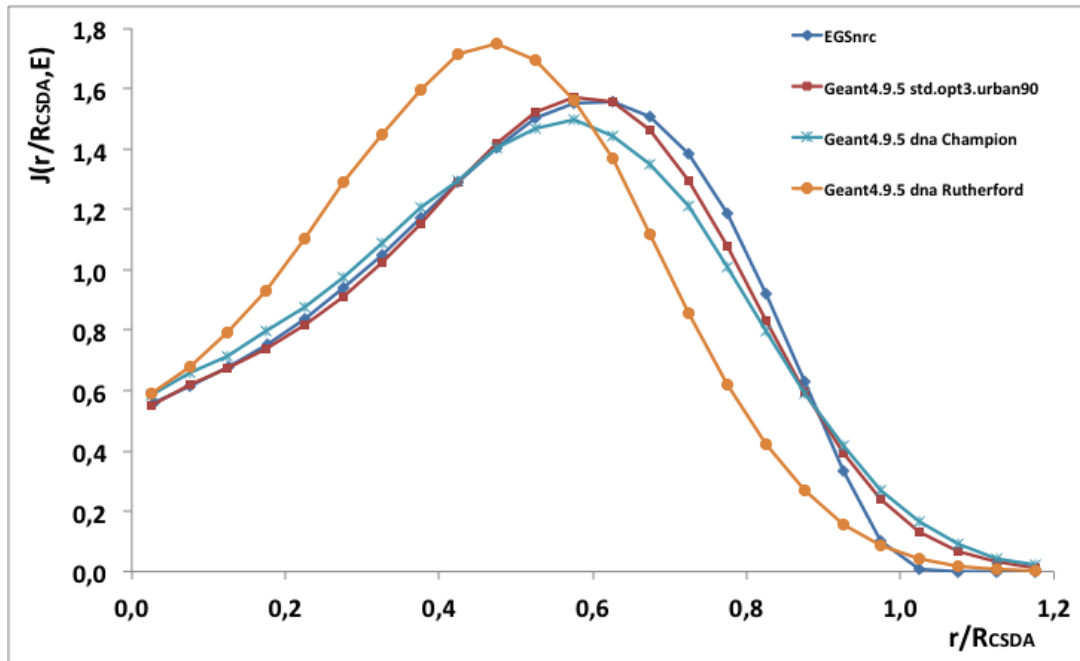
(d) : 100 keV

Figure III-13 : Comparaisons des points kernels de dose pour des électrons monoénergétiques de 10 keV à 100 keV calculés avec Geant4 9.5 et EGSnrc : (a) 10 keV ; (b) 15 keV ; (c) 50 keV ; (d) 100 keV.

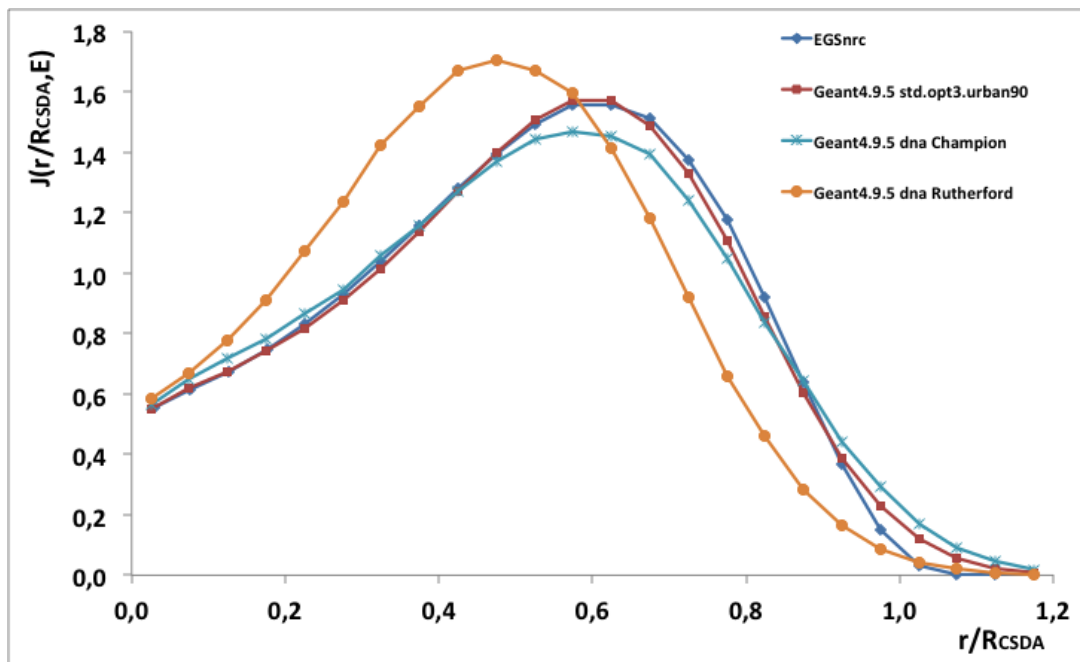
On observe un bon accord entre les modèles *Urban90*, *Urban93* et *Urban95* et EGSnrc à 50 keV et 100 keV pour les vingt premières couches depuis le point source (différence relative maximale de 4,3 %). On observe un écart très significatif entre les deux versions de diffusion multiple *Urban93* et *Urban95* avec les prédictions d'EGSnrc à 10 keV (12,4 % au maximum pour les dix-huit premiers couches depuis le point source) et 15 keV (9,01 % au maximum pour les dix-huit premiers couches depuis le point source). Le modèle *Urban90* est cependant celui fournissant les valeurs les plus proches de celles d'EGSnrc. Il est

cependant important de préciser que le transport des électrons par les codes Monte-Carlo ayant une approche classique est questionnable en dessous de 10 *keV*. Nous pouvons donc dire que le modèle Standard de Geant4 est approprié pour le transport des électrons d'énergie supérieure à 15 *keV*.

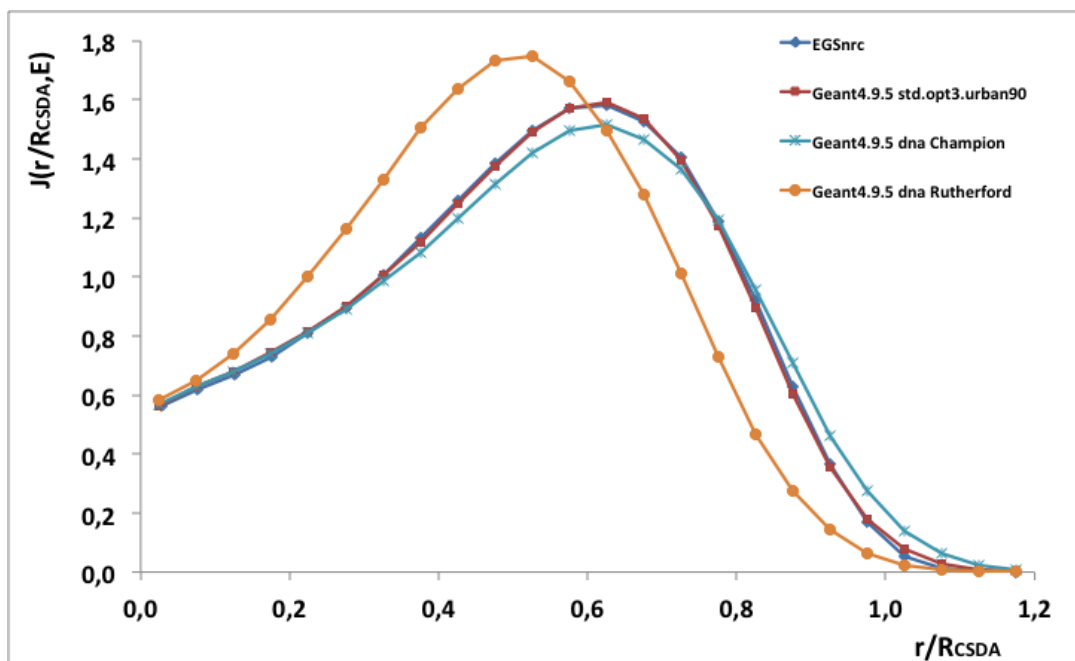
La Figure III-14 présente la comparaison entre les points kernels de dose obtenus par Geant4 9.5 en utilisant les modèles physiques Standard (liste de physique Standard_Option3 et modèle de diffusion multiple *Urban90*), les modèles physiques Geant4-DNA (diffusion élastique « *Screened Rutherford* » et « *Champion* ») et ceux obtenus avec EGSnrc pour les énergies incidentes : 10 *keV*, 15 *keV*, 50 *keV* et 100 *keV*.



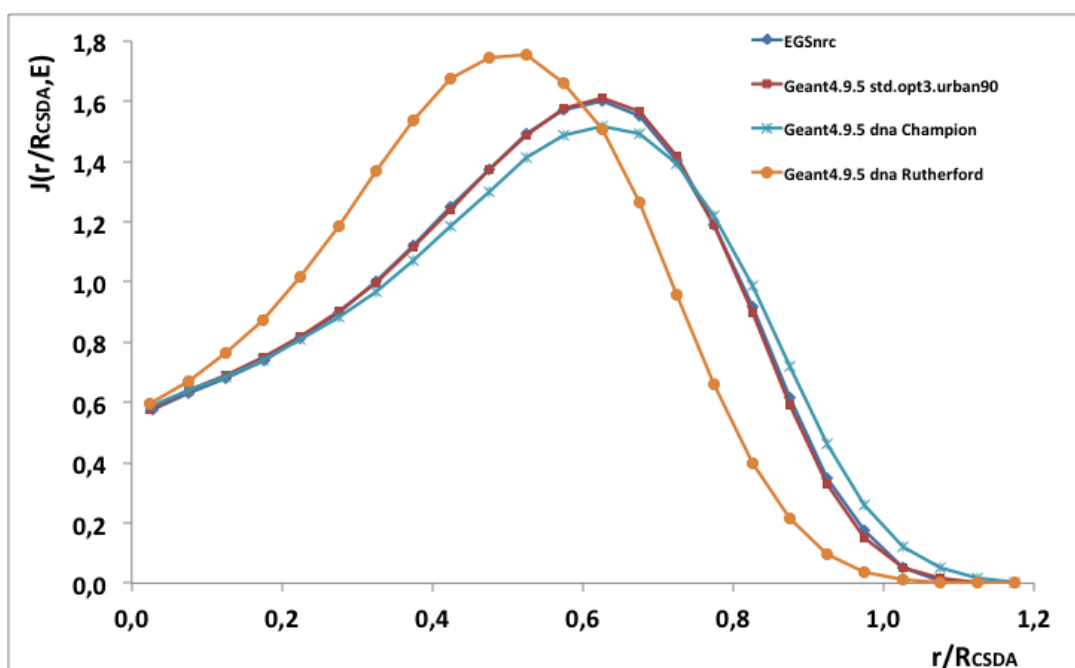
(a) : 10 *keV*



(b) : 15 *keV*



(c) : 50 keV



(d) : 100keV

Figure III-14 : Comparaisons des points kernels de dose pour des électrons monoénergétiques de 10 keV à 100 keV calculés avec Geant4 9.5 (modèles physiques Standard_Option3 et modèles physiques Geant4-DNA) et avec EGSnrc : (a) 10 keV ; (b) 15 keV ; (c) 50 keV ; (d) 100 keV.

On observe sur la Figure III-14, les points kernels de dose calculés avec le modèle de diffusion élastique de Champion sont plus proches de ceux obtenus avec le modèle Urban90 et ceux obtenus avec le code EGSnrc (différences relatives maximales respectives environ de 15,02 % pour 10 keV et 15 keV ; et environ de 15,02 % pour 50 keV et 100 keV). Au contraire, les points kernels de dose obtenus avec le modèle de diffusion élastique de Rutherford sont très différents des autres résultats.

Comme remarqué par (Lazarakis *et al* 2012), la différence entre les deux modèles de diffusion élastique (Rutherford et Champion) s'explique par la section efficace différentielle. La section efficace différentielle de la diffusion vers l'avant des électrons est beaucoup plus importante dans le modèle de Champion que dans celui de Rutherford. En outre, pour les électrons d'énergie comprise entre 150 eV et 700 eV, la section efficace totale du modèle de diffusion élastique de Rutherford est jusqu'à dix fois plus grande que celle du modèle Champion (Champion 2003). Ces différences permettent aux électrons suivant le modèle de Champion de déposer leur énergie beaucoup plus en avant d'où les plus faibles valeurs de dépôts d'énergie en début de parcours.

III.2.b.2. Comparaison des modèles Geant4-DNA implémentés dans Geant4 et dans GATE

Les Figure III-15 et Figure III-16 montrent les valeurs des points kernels de dose calculés avec les processus et modèles Geant4-DNA dans Geant4 9.6 et dans GATE v7 bêta à 10 keV et 15 keV.

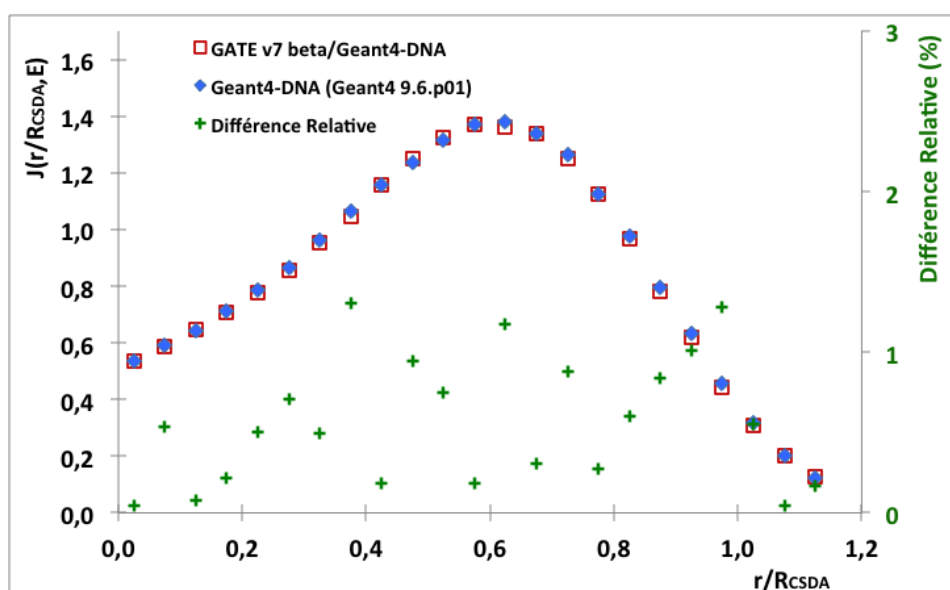


Figure III-15 : Comparaison des points kernels de dose pour des électrons de 10 keV calculés avec les processus et modèles Geant4-DNA dans GATE v7 beta et dans Geant4 9.6.

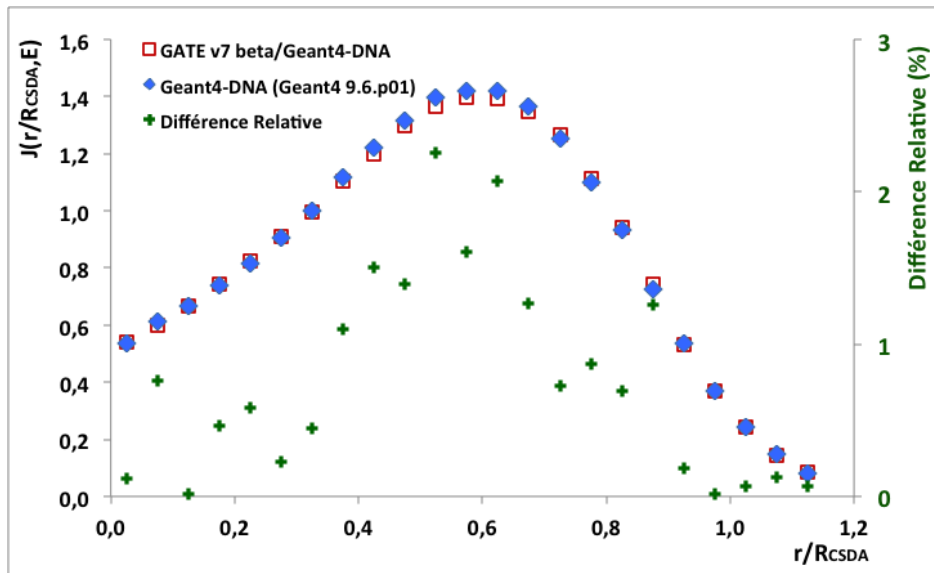


Figure III-16 : Comparaison des points kernels de dose pour des électrons de 15 keV calculés avec les processus et modèles Geant4-DNA dans GATE v7 beta et dans Geant4 9.6.

Les valeurs des points kernels de dose obtenues par les simulations dans GATE en utilisant les modèles physiques Geant4-DNA (avec appel au modèle de diffusion élastique des électrons de C. Champion) sont comparées à celles obtenues avec Geant4 9.6 à 10 keV et 15 keV. On observe un parfait accord entre les valeurs obtenues dans GATE et dans Geant4 9.6.

IV. Tests de performance sur infrastructure distribuée

IV.1. Description de l'interface GateLab

Le temps de calcul des simulations Monte-Carlo reste à ce jour important, il est d'autant plus long que la simulation Monte-Carlo détaille les traces des particules, c'est particulièrement le cas avec Geant4-DNA. L'utilisation d'infrastructures de calcul distribuées est possible à la condition d'offrir une interface de soumission des simulations conviviale. La plateforme VIP (Virtual Imaging Platform) et son application « GateLab » est développée par le laboratoire Creatis²³ ; elle permet de soumettre les simulations GATE sur la grille EGI (European Grid Infrastructure) (Camarasu-Pop *et al* 2011). GateLab peut être utilisé sur toute infrastructure de grille ou sur cluster. L'architecture de cette plateforme GateLab est présentée à la Figure III-17 :

²³ <http://www.creatis.insa-lyon.fr/>

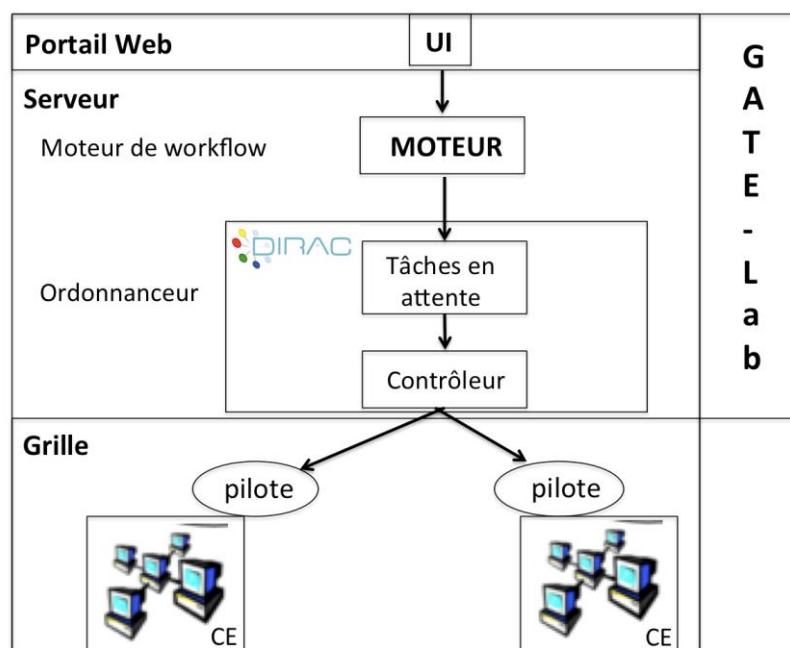


Figure III-17 : L'architecture du GateLab.

Cette plateforme est constituée d'une interface client et d'un serveur gérant la soumission et le contrôle des tâches sur la grille elle-même.

GateLab fournit une interface web conviviale aux utilisateurs leur permettant de télécharger leurs fichiers macros, le système client vérifie alors automatiquement le contenu de cette macro et télécharge les fichiers d'entrée nécessaires pour la préparation d'une archive. Une simulation GATE est lancée en quelques clics et s'exécute en parallèle sur l'infrastructure EGI. L'utilisateur renseigne également une estimation du temps d'exécution à partir duquel le nombre de tâches à exécuter est automatiquement déterminé, ainsi que la version de l'exécutable de GATE stockée sur un SE (Storage Element). Une fois la simulation terminée, les résultats sont automatiquement fusionnés et prêts pour un téléchargement sur le poste de travail.

Les tâches d'exécution sont décrites comme des flux de travail (workflows) et exécutées avec l'outil MOTEUR (Glatard *et al* 2008) utilisant le gestionnaire de tâches DIRAC (Tsaregorodtsev *et al* 2010) à partir des paramètres de la simulation GATE. DIRAC a la capacité de mettre en attente les simulations tant que les pilotes sont envoyés sur la grille. Les pilotes ont le rôle de vérifier l'environnement d'exécution et de réserver les ressources pour le temps d'exécution estimé. DIRAC exécute ensuite les tâches (simulations). La gestion des erreurs est assurée par MOTEUR en recréant les tâches qui ont échoué.

IV.2. Temps de calcul

Dans cette partie, nous présentons des comparaisons de temps de calcul des simulations GATE utilisant les modèles physiques Geant4-DNA (GATE version 7 bêta) sur l'infrastructure européenne distribuée et sur un seul CPU.

La version de GATE v7 bêta personnelle (basé sur Geant4.9.6 et CLHEP-2.1.3.1) est installée sur une machine du Cr atis²⁴ (Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé) de façon à pouvoir la distribuer sur la grille via la plateforme GateLab.

Ces comparaisons sont réalisées pour le calcul des points kernels de dose d'électrons monoénergétiques d'énergies: 10 keV, 15 keV, 50 keV et 100 keV. Le nombre de particules primaires simulées est de 50 000.

- Paramètres d'utilisation de GateLab : le nombre de ressources a été fixé à 25 et 100 CPUs. Les simulations sont soumises de manière « statique », cela signifie qu'un nombre prédéfini de particules est attribué à chaque CPU ; et de manière « dynamique », cela signifie que le nombre de particules est réaffecté à chaque CPU au cours de la simulation (Camarasu-Pop *et al* 2011).
- Caractéristiques du CPU local : Ubuntu 10.4 de 32 bits et processeur Intel Core i7 de 2,93 GHz avec 8 Go de mémoire vive de fréquence de 1333 MHz.

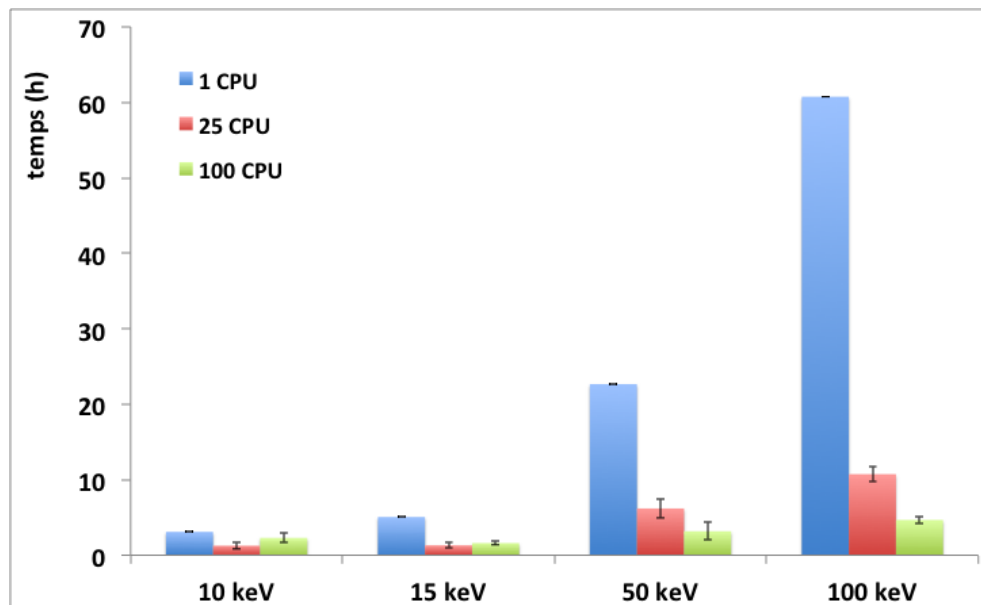


Figure III-18 : Comparaison du temps de calcul en utilisant les modèles physiques Geant4-DNA l'infrastructure distribuée (25 CPUs et 100 CPUs en mode statique) et un CPU.

²⁴ <http://www.creatis.insa-lyon.fr/site/>

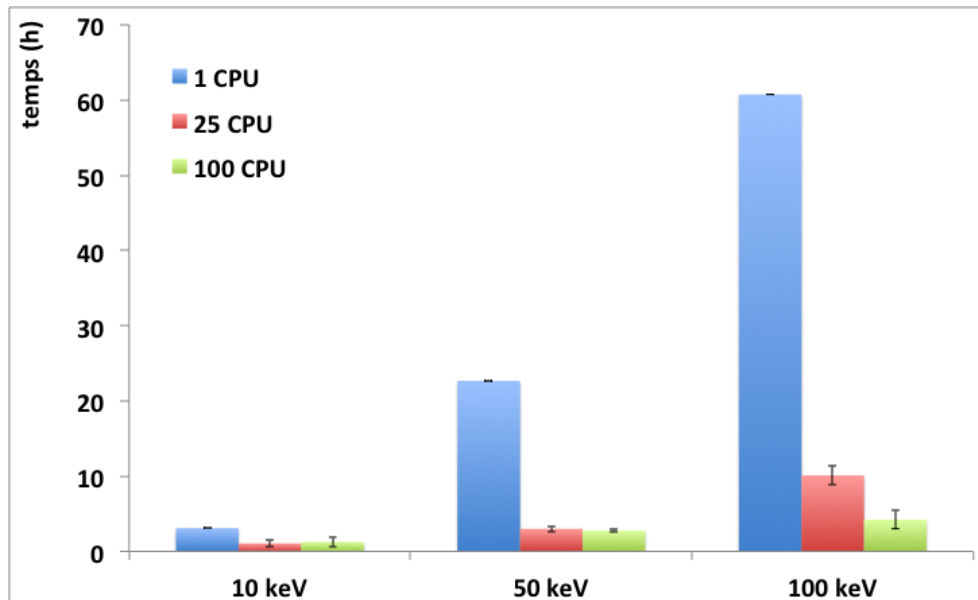


Figure III-19 : Comparaison du temps de calcul en utilisant les modèles physiques Geant4-DNA l'infrastructure distribuée (25 CPUs et 100 CPUs en mode dynamique) et un CPU.

D'après la Figure III-18 et Figure III-19, nous pouvons remarquer qu'à très basse énergie pour des temps de simulation inférieurs à 2 heures, il n'est pas avantageux de soumettre les simulations sur plusieurs CPUs, le temps d'attente en queue de batch est en effet similaire au temps d'exécution de la simulation. À plus haute énergie, la différence de temps de calcul est beaucoup plus significative et permet d'atteindre un gain maximum de 13 (en mode statique) et de 14 (en mode dynamique) à 100 keV pour 100 CPUs (voir la Table III-4).

Les barres d'erreur représentent l'écart type réalisé sur une moyenne de dix soumissions sur la grille à des heures et jours différents.

	Gain en temps de calcul		
Energie	local / 25 CPU	local / 100 CPU	25 CPU / 100 CPU
Statique			
10 keV	2,45	1,35	0,55
15 keV	3,85	3,13	0,81
50 keV	3,67	7,16	1,95
100 keV	5,66	13,02	2,30
Dynamique			
10 keV	2,91	2,46	0,84
50 keV	7,53	8,16	1,08
100 keV	6,01	14,43	2,40

Table III-4 : Gain en temps d'une simulation GATE incluant les modèles physiques Geant4-DNA exécutée sur une machine locale et sur l'infrastructure distribuée pour 25 et 100 CPUs.

V. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les méthodes pour l'intégration des processus et des modèles physiques de Geant4 et Geant4-DNA dans la plateforme de simulation GATE. Les validations de parcours, de pouvoir d'arrêt et de points kernels de dose utilisant les modèles physiques de Geant4-DNA (Geant4 9.5 et Geant4 9.6) dans GATE (GATE v6.2, GATE v7.0 bêta) nous permettent de confirmer que ces modèles sont bien intégrés dans GATE. L'intégration des listes des physiques de Geant4 dans GATE permet aux utilisateurs de choisir avec plus de sûreté les processus physiques adaptés à leurs simulations.

Dans la prochaine version de GATE v7, nous proposons un benchmark « *benchDNA* » qui montre comment coupler différents modèles physiques de Geant4 dans GATE et de vérifier leur correcte utilisation. Le couplage des modèles physiques permettra aux utilisateurs de ne sélectionner que les modèles Geant4-DNA dans certaines régions d'intérêt pour ainsi limiter les temps de calcul des simulations.

La plateforme web VIP et son application GateLab permettent de lancer les simulations GATE sur l'infrastructure européenne EGI. Cette plateforme conviviale permet d'atteindre un gain maximum en temps de calcul de 13 (en mode statique) et de 14 (en mode dynamique) dans le cadre de la simulation d'un point kernel de dose à 100 keV dans l'eau liquide. Dans le chapitre suivant, nous utilisons la version 7.0 de GATE enrichie des modèles physiques Geant4-DNA pour la simulation multi-échelles de faisceaux de traitements cliniques et précliniques.

Références :

- Camarasu-Pop S, Glatard T, Benoit-Cattin H and Sarrut D 2011 Enabling Grids for GATE Monte-Carlo radiation therapy simulations with the GATE-Lab. *Appl. Monte Carlo Method Sci. Eng.* Online: <http://cdn.intechweb.org/pdfs/14006.pdf>
- Champion C 2003 Theoretical cross sections for electron collisions in water: structure of electron tracks. *Phys. Med. Biol.* **48** 2147–68 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12894976>
- Champion C, Incerti S, Aouchiche H and Oubaziz D 2009 A free-parameter theoretical model for describing the electron elastic scattering in water in the Geant4 toolkit. *Radiat. Phys. Chem.* **78** 745–50 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969806X09001273>
- Cross W, Freedman N and Wong P 1992 Beta-ray dose distributions from points sources in an infinite water medium. *Heal. Phys* **63** 160–71
- Francis Z, Incerti S, Karamitros M, Tran N H and Villagrasa C 2011 Stopping power and ranges of electrons, protons and alpha particles in liquid water using the Geant4-DNA package. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B* **269** 2307–11 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X1100214X>
- Glatard T, Montagnat J, Lingrand D and Pennec X 2008 Flexible and efficient workflow deployment of data-intensive applications on grids with moteur. *International J. High Perform. Comput. Appl.* **22** 347–60 Online: <http://hpc.sagepub.com/content/22/3/347.short>
- ICRU-16 1970 (ICRU), International Commission of Radiation Units and Measurements, Report 16 : Linear Energy Transfer
- ICRU-37 1984 (ICRU), International Commission of Radiation Units and Measurements, Report 37 : Stopping Powers for Electrons and Positrons
- ICRU-49 1993 (ICRU), International Commission of Radiation Units and Measurements, Report 49 : Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles
- Ivanchenko V N, Incerti S, Francis Z, Tran N H, Karamitros M, Bernal M A, Champion C and Guèye P 2012 Combination of electromagnetic physics processes for microdosimetry in liquid water with the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B* **273** 95–7 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X11006926>
- Lazarakis P, Bug M U, Gargioni E, Guatelli S, Rabus H and Rosenfeld A B 2012 Comparison of nanodosimetric parameters of track structure calculated by the Monte Carlo codes Geant4-DNA and PTra. *Phys. Med. Biol.* **57** 1231–50 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330641>
- Maigne L, Perrot Y, Schaart D R, Donnarieix D and Breton V 2011 Comparison of GATE/GEANT4 with EGSnrc and MCNP for electron dose calculations at energies between 15 keV and 20 MeV. *Phys. Med. Biol.* **56** 811–27 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239846>
- Mainegra-Hing E, Rogers D W O and Kawrakow I 2005 Calculation of photon energy deposition kernels and electron dose point kernels in water. *Med. Phys.* **32** 685–99 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839340>
- Tsaregorodtsev A, Brook N, Ramo A C, Charpentier P, Closier J, Cowan G, Graciani Diaz R, Lanciotti E, Mathe Z, Nandakumar R, Paterson S, Romanovsky V, Santinelli R, Sapunov M, Smith A C, Seco Miguelez M and Zhelezov A 2010 DIRAC3 – the new generation of the LHCb grid software. *J. Phys. Conf. Ser.* **219** 062029 Online: <http://stacks.iop.org/1742-6596/219/i=6/a=062029?key=crossref.13b272dca28995f1049fc7ad4fe16c0d>

Chapitre IV. Études microdosimétriques pour des faisceaux cliniques de radiothérapie

I. Introduction

Dans les chapitres précédents, nous avons présenté la correcte implémentation des modèles physiques de Geant4 et de Geant4-DNA dans la plateforme GATE. De manière à fournir une plateforme permettant à la fois le calcul de la dose macroscopique et la prédiction des dommages biologiques pour les physiciens médicaux et les radiobiologistes, nous proposons dans ce chapitre trois applications concrètes pour le calcul de dommages à l'échelle micrométrique et nanométrique suite à l'irradiation par des faisceaux réalistes.

Dans la première partie, nous présentons les simulations GATE des trois faisceaux considérés : un irradiateur de rayons X, un accélérateur linéaire médical en mode électrons de 6 MeV et un faisceau de protonthérapie. Les simulations ont été comparées aux mesures expérimentales dans l'eau liquide excepté pour l'irradiateur de rayons X.

Le spectre en énergie des faisceaux ayant été caractérisé, nous proposons dans une deuxième partie, le calcul des distributions de dépôts d'énergie dans des cibles biologiques simples, assimilées à des cylindres d'eau liquide correspondant à des éléments constitutifs du noyau cellulaire (fragments d'ADN, nucléosomes et fibre de chromatine).

Dans la troisième partie, nous présentons une méthode pour calculer des dommages à l'ADN en utilisant une description plus réaliste de la molécule. La stratégie est en effet de combiner la description atomistique des molécules d'ADN avec les dépôts d'énergie calculés avec Geant4-DNA.

II. Modalités d'irradiation

Dans cette partie, nous présentons les modalités d'irradiation utilisées pour nos simulations microdosimétriques : un irradiateur de rayons X (X-RAD 320), un accélérateur linéaire médical VARIAN de type Clinac 2100C et une ligne de protonthérapie (IBA).

II.1. Irradiateur PAVIRMA

II.1.a. Système X-RAD 320

La plateforme PAVIRMA, sur le site universitaire des Cézeaux de Clermont-Ferrand, couple un irradiateur à rayons X de type X-RAD 320 (illustré sur la Figure IV-1), fabriqué par la société PXi (Precision X-Ray)²⁵, à une salle de microbiologie. Cette plateforme a été mise en place pour répondre à un besoin multidisciplinaire de disposer d'une source de rayonnements ionisants aisément accessible, afin de pouvoir étudier les conséquences de ces irradiations sur des cibles d'étude variées (animaux, cultures cellulaires, pièces mécaniques, composés électroniques...).

²⁵ <http://www.pxinc.com/>

L'irradiateur à rayons X (voir Figure IV-1) est capable de délivrer une tension d'accélération allant de 5 à 320 kV et un courant de chauffe de 0,1 à 45 mA . La chambre d'irradiation est de taille importante ($102 \times 75 \times 86\text{ cm}$) contenant le tube à rayons X et le plateau d'irradiation. La protection de la chambre assure un débit équivalent de dose inférieur à $0,5\text{ }\mu Sv/h$ au contact de la paroi. Le système n'est pas doté d'un collimateur ajustable mais d'un collimateur en Plomb fixe donnant au champ une forme circulaire de rayon compris entre 14,15 cm et 50 cm . Le système intègre une filtration additionnelle de deux millimètres d'Aluminium. Il est capable de délivrer des doses importantes avec des débits de doses maximum sans filtration jusqu'à 13 Gy/min et une dose maximale de 5 kGy . Le générateur de rayons X a été calibré pour une tension de 250 kV pour des intensités de 1,5 et 15 mA . La calibration a été réalisée par les responsables techniques de la plateforme avec une chambre d'ionisation Semiflex PTW 31013 (pour les mesures des photons et des électrons de hautes énergies) étalonnée en kerma dans l'air.

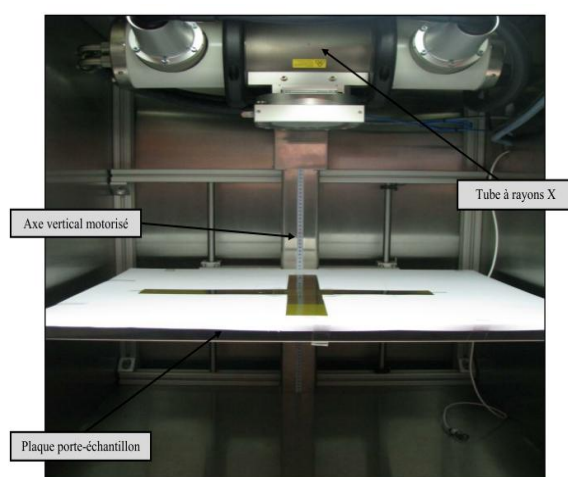


Figure IV-1 : Irradiateur moyennes énergies X-RAD 320.

II.1.b. Simulation du système X-RAD 320

Pour la simulation GATE, la géométrie des éléments suivants a été prise en compte : la source, le filtre d'Aluminium, le collimateur ainsi qu'un fantôme d'eau dans lequel est calculé la dose absorbée (Figure IV-2). Le manque d'information de la part du constructeur n'a pas permis de réaliser une géométrie fidèle pour le placement du filtre, cependant sa localisation spatiale a pu être approximée. La source utilisée pour la simulation est un faisceau polyénergétique de photons de 250 kV . Le spectre utilisé a été calculé avec l'outil SpekCalc (Poludniowski *et al* 2009) dans une précédente étude par le personnel en charge de la calibration de l'appareil à partir de la mesure des couches de demi-atténuation dans différents matériaux.

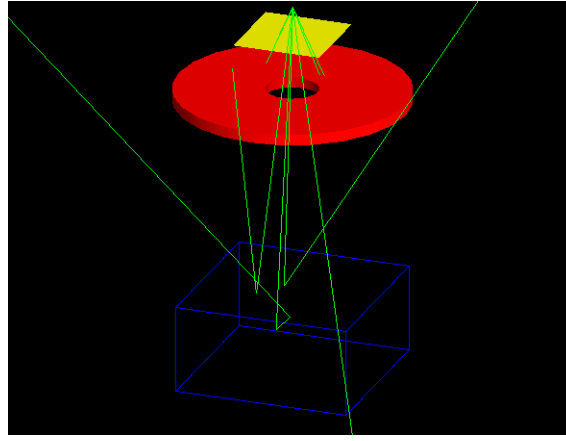


Figure IV-2 : Visualisation de la simulation de l'irradiateur X-Rad 320 par OpenGL : en jaune le filtre d'aluminium, en rouge le collimateur et en bleu la cuve à eau. Les photons générés apparaissent en vert.

La distance entre la source et le fantôme d'eau liquide est de 50 cm. La dimension du fantôme est de $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$.

Afin de récupérer les caractéristiques des particules secondaires créées par les interactions des photons dans l'eau liquide, nous avons créé une boîte d'eau liquide de dimension $10 \times 10 \times 1 \text{ mm}^3$ positionnée à la surface du fantôme et centrée sur l'axe du faisceau. Le nombre de particules primaires simulées est de 10^7 particules. Le spectre d'énergie des particules secondaires a pu ensuite être réutilisé pour les simulations à l'échelle microscopique et nanoscopique présentées dans les paragraphes suivants.

Dans ces simulations, nous avons utilisé les modèles électromagnétiques de basse énergie Livermore de Geant4 (présentés dans la partie III.4.c.2 du chapitre II). Les seuils de production ont été définis à $10 \mu\text{m}$ pour les photons et à $1 \mu\text{m}$ pour les électrons dans le fantôme d'eau liquide, ce qui correspond à une énergie de 250 eV.

II.1.c. Spectre en énergie des particules secondaires

La Figure IV-3 présente le spectre en énergie de photons de la plateforme PAVIRMA à 250 kV calculé avec SpekCalc.

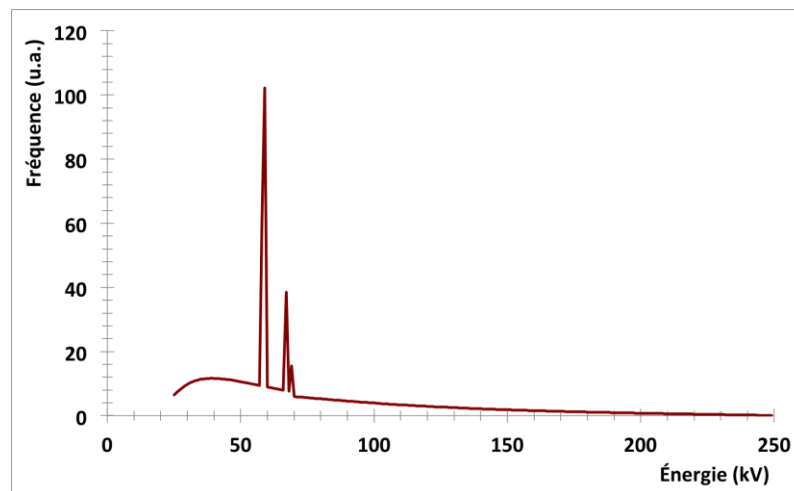


Figure IV-3 : Spectre en énergie des photons de la plateforme PAVIRMA à 250 kV.

La Figure IV-4 présente le spectre d'énergie des électrons dans une boîte de dimension $10 \times 10 \times 1 \text{ mm}^3$ positionnée à la surface du fantôme de l'eau liquide en utilisant le spectre de photons de la plateforme PAVIRMA à 250 kV (Figure IV-3).

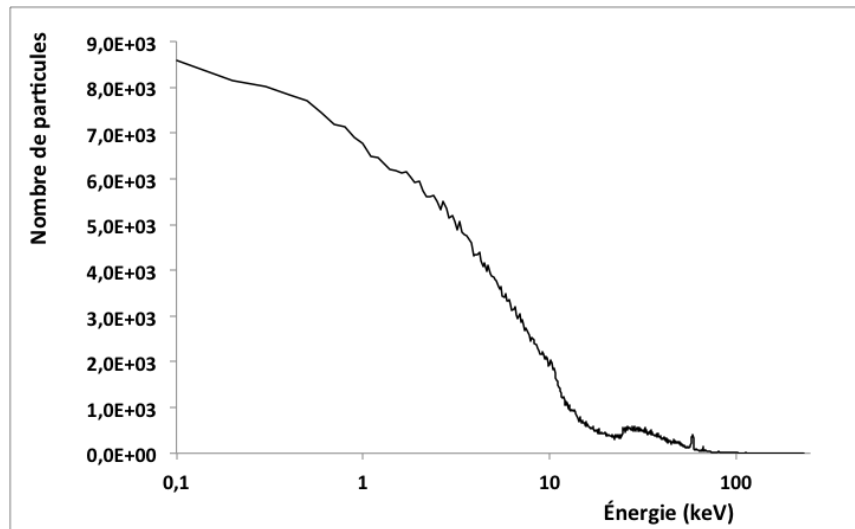


Figure IV-4 : Spectre d'énergie des électrons dans une boîte de dimension $10 \times 10 \times 1 \text{ mm}^3$ à la surface du fantôme d'eau.

Le spectre d'énergie des électrons obtenu par l'irradiateur de PAVIRMA s'étend de 100 eV à 100 keV. Majoritairement, les électrons ont une énergie inférieure à 10 keV. On trouve un pic d'énergie des électrons à 59 keV, qui provient du pic caractéristique du spectre des photons à 250 kV (Figure IV-3).

II.2. Simulation de l'accélérateur linéaire VARIAN Clinac 2100C en mode électrons

Ce paragraphe rappelle la simulation d'un faisceau externe d'électrons utilisé au centre de lutte contre le cancer Jean Perrin de Clermont-Ferrand. Ce travail a été effectué dans le cadre de travaux de thèse précédents (Perrot 2011).

II.2.a. La géométrie du faisceau radiothérapie

La simulation d'un faisceau de radiothérapie externe d'électrons a été réalisée en modélisant la tête d'irradiation d'un accélérateur médical de type Clinac 2100C de la société Varian Medical System (Perrot *et al* 2009, 2010). La géométrie et les matériaux des composants de la machine de traitement ont été simulés avec GATE v6.1/GEANT4 9.4 suivant les spécifications du constructeur permettant de reproduire un faisceau de 6 MeV.

Les composants de la machine simulés sont présentés à la Figure IV-5.

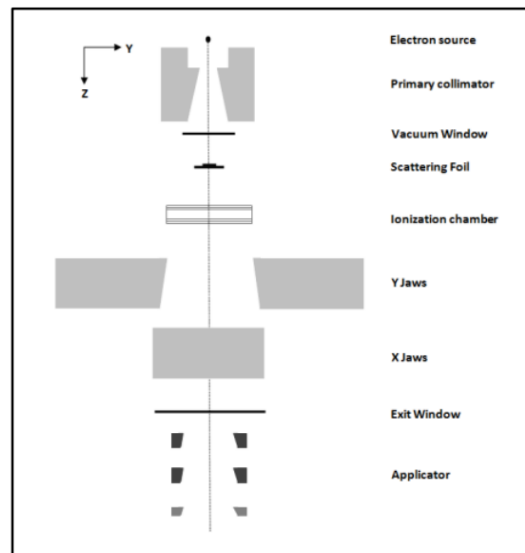


Figure IV-5 : Schéma représentant les éléments de l'accélérateur linéaire médical Varian Clinac 2100C pris en compte pour les simulations Monte-Carlo.

- Le collimateur primaire : le collimateur primaire est un composant sous vide guidant la source primaire d'électrons vers la tête de l'accélérateur ;
- La fenêtre de sortie : il s'agit de la limite physique entre la partie sous vide et la partie dans l'air de l'accélérateur, constituée d'une fine couche de Béryllium ;
- Le diffuseur : cet élément primordial permet la diffusion des électrons pour obtenir un faisceau large et uniforme, il est constitué d'un étage de matériau à Z élevé (Tantale) pour éclater le faisceau, ainsi qu'un étage de métal plus léger (Aluminium) agissant uniquement sur la partie centrale du faisceau ;
- La chambre moniteur : il s'agit d'une chambre d'ionisation étalonnée dont le but est de contrôler le débit de l'accélérateur ;
- Les mâchoires : deux paires de mâchoires en Tungstène permettent la collimation du faisceau ;
- La fenêtre de sortie : il s'agit de la limite physique de la tête d'irradiation ;
- L'applicateur : cet élément permet de définir la taille de champs et de diminuer le nombre d'électrons de contamination. Il est constitué de trois diaphragmes : les deux premiers sont construits dans un alliage de Zinc dont le numéro atomique faible limite le rayonnement de freinage qui contaminerait le faisceau, le troisième diaphragme contient l'insert qui est un moulage, personnalisé pour chaque patient, fait dans un alliage de Plomb définissant la forme et la taille de champ.

II.2.b. Les caractéristiques dosimétriques du faisceau

Les caractéristiques dosimétriques du faisceau de 6 MeV , présentées dans la Table IV-1, ont été mesurées avec une diode E de PTW, dans un fantôme d'eau de dimension $60 \times 60 \times 60\text{ cm}^3$, lorsque la distance source-peau (DSP – la distance entre la sortie du faisceau et la surface du fantôme d'eau) est fixée à 108 cm et la taille de champ à $10 \times$

10 cm^2 . La distance source – peau de 108 cm correspond à la distance source – peau utilisée pour les applications cliniques au Centre Jean Perrin.

Énergie	6 MeV
$R_{100} \text{ (mm)}$	14
$R_{85} \text{ (mm)}$	19
$R_{50} \text{ (mm)}$	24
$R_P \text{ (mm)}$	29

Table IV-1 : Caractéristiques dosimétriques du faisceau d'électrons de 6 MeV de l'accélérateur linéaire Clinac 2100C mesurées à DSP 108 cm et pour une taille de champ de $10 \times 10 \text{ cm}^2$.

Les mesures expérimentales de dose dans le fantôme d'eau liquide ont été réalisées avec une diode E de PTW (PTW Freiburg, Freiburg, Germany), modèle T60012 (illustrée dans la Figure IV-6). C'est une diode dopée p utilisée pour la mesure de distribution de doses pour des qualités de faisceaux d'électrons de 6 à 25 MeV . De plus, la faible dimension de son volume sensible ($0,0025 \text{ mm}^3$) lui confère une très bonne résolution spatiale indispensable dans les forts gradients de dose. Des tailles de champs comprises entre $1 \times 1 \text{ cm}^2$ et $40 \times 40 \text{ cm}^2$ peuvent ainsi être mesurées. Le grand axe de cette diode doit être placé dans l'axe du faisceau d'irradiation.



Figure IV-6 : Diode E de PTW (PTW Freiburg, Freiburg, Germany), modèle T60012.

Pour les mesures dans la cuve à eau, la diode est associée à l'électromètre PTW de type TANDEM (PTW Freiburg, Freiburg, Germany) utilisé pour les contrôles qualité mensuels de la machine de traitement.

L'incertitude relative sur la mesure est estimée à 1,2 %, obtenue à partir de la somme quadratique des différentes sources d'incertitude : position (0,6 %), les courants de fuite de l'électromètre (0,6 %), la répétabilité des mesures (0,6 %) ainsi que d'autres sources d'erreurs systématiques (0,5 %).

II.2.c. Les simulations GATE

Les simulations sont réalisées avec la version de la plateforme GATE v6.1 basée sur GEANT4 9.4.p01. Les processus physiques électromagnétiques implémentés font appel aux modèles Standard suivant la liste de physique *Standard Option 3*.

La Figure IV-7 montre la comparaison du rendement en profondeur simulé dans l'eau pour le faisceau de 6 MeV avec la version GATE v6.1 et les mesures expérimentales, l'évaluation du gamma index (Low *et al* 1998) avec critère d'acceptabilité à 2 %/2 mm permet de quantifier cet accord (illustré à la Figure IV-8). Si nous considérons les trois principales régions du rendement en profondeur, cf Table IV-2, les valeurs maximales du gamma index ne dépassent pas 0,6 pour GATE v6.1.

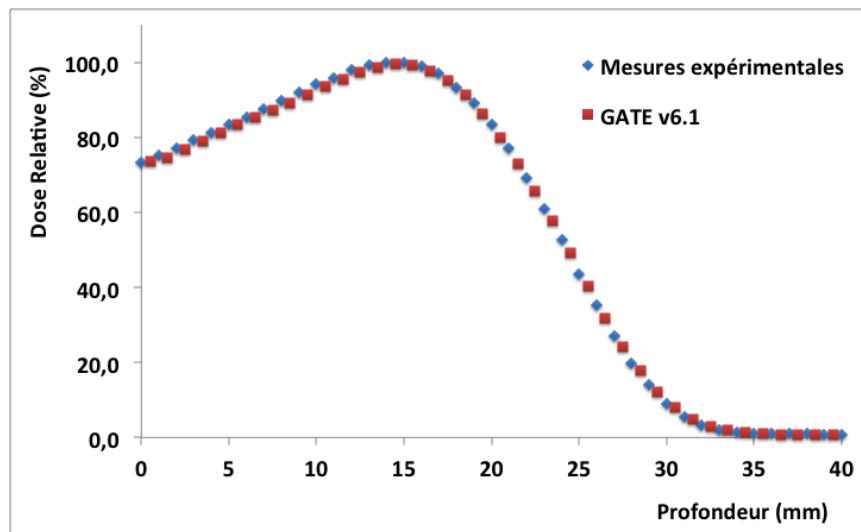


Figure IV-7 : Rendements en profondeur dans l'eau pour le faisceau d'électron de 6 MeV (DSP 108 cm, 10x10 cm²) obtenus avec GATE v6.1 comparés aux mesures expérimentales.

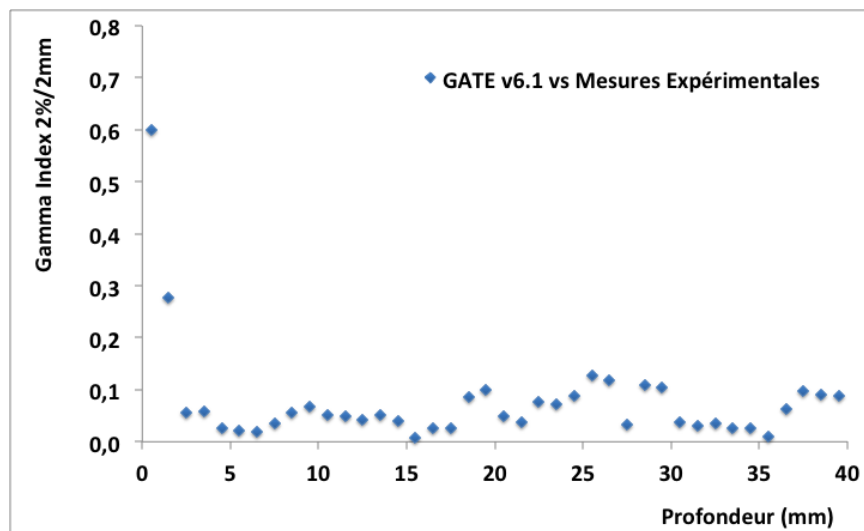


Figure IV-8 : Évaluation du gamma index à 2 % / 2 mm.

	de 0 à R ₁₀₀ (14 mm)	de R100 à Rp (29 mm)	> Rp
GATE v6.1 avec mesures	0,60	0,13	0,11

Table IV-2 : Évaluation du gamma index à 2 % / 2 mm pour les rendements en profondeur du faisceau de 6 MeV dans l'eau. Comparaisons des résultats de GATE v6.1 avec les mesures expérimentales. Les valeurs indiquées correspondent à la valeur maximale du gamma index obtenu dans les trois principales régions du rendement en profondeur.

II.2.d. Spectre en énergie des particules primaires et secondaires

Nous avons créé un fichier d'espace des phases à la profondeur du maximum du rendement en profondeur, à savoir 14 mm, en utilisant le « *PhaseSpaceActor* » fourni dans GATE pour enregistrer le spectre d'énergie des électrons primaires et secondaires. Nous avons obtenu le spectre d'énergie des électrons illustré sur la Figure IV-9.

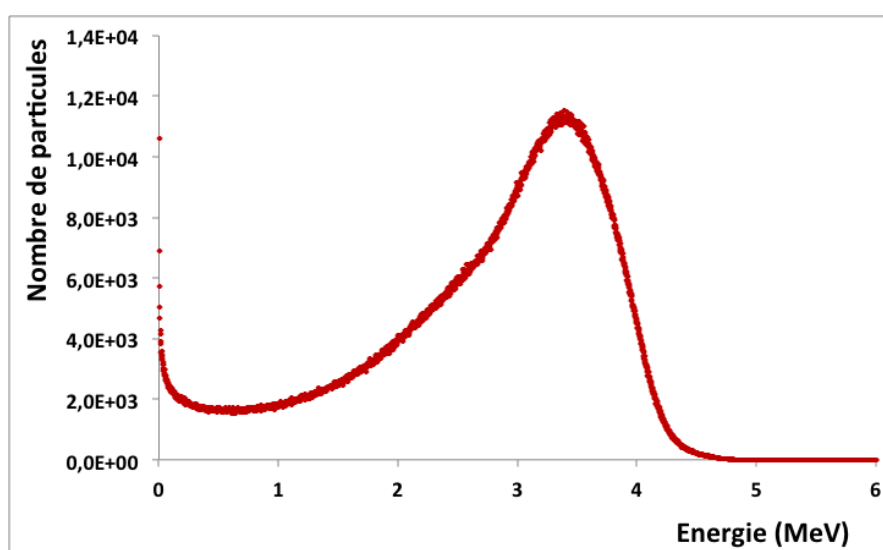


Figure IV-9 : Spectre en énergie des électrons à la profondeur du maximum du rendement en profondeur pour le faisceau de 6 MeV (14 mm).

Le spectre en énergie des électrons s'étend de 0 à 6 MeV. L'énergie la plus probable du spectre est de 3,3 MeV. Ce spectre en énergie dépasse largement les domaines de validité des modèles physiques de Geant4-DNA définis entre 0 et 1 MeV. Les simulations ayant lieu à l'échelle microscopique et nanoscopique, nous avons conservé uniquement la partie du spectre en énergie comprise entre 0 et 1 MeV, faisant l'hypothèse que la partie du spectre au-delà de 1 MeV n'aurait pas d'effet sur la dose calculée à l'échelle micro et nanométrique. Ceci peut être justifié par les différences de dimension entre le parcours moyen des électrons au-delà de 1 MeV (4,37 mm) et la taille des cibles biologiques (de quelques nanomètres à micromètres).

II.3. Simulation d'un faisceau de protonthérapie IBA

II.3.a. La géométrie de la ligne de protonthérapie

Le faisceau de protonthérapie modélisé est celui produit par la société IBA présent au NCC (National Cancer Center) de Séoul en Corée²⁶. Cette simulation a été réalisée dans le cadre d'une collaboration franco-coréenne du laboratoire international France-Corée initié entre l'IN2P3 et différents laboratoires coréens. La géométrie des composants et les matériaux de cette ligne ont été simulés avec GATE v6.1/GEANT4 9.4.p01 suivant les spécifications fournis par les physiciens médicaux du NCC. Les composants sont présentés à la Figure IV-10.

- La source : source des protons monoénergétiques de $193,1 \text{ MeV}$ et $\sigma_E = 1,2 \text{ MeV}$;
- Le premier diffuseur : feuille de Plomb d'épaisseur de $0,05 \text{ cm}$;
- Le modulateur : composant de $5,275 \text{ cm}$ d'épaisseur constitué d'une couche de Plomb de $0,8395 \text{ cm}$ d'épaisseur et d'une couche de lexan (polycarbonate $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$) de $4,4355 \text{ cm}$ d'épaisseur ;
- Le diffuseur : feuille de Plomb de $0,63 \text{ cm}$;
- Le collimateur : deux paires de mâchoires en Nickel permettant la collimation du faisceau ;

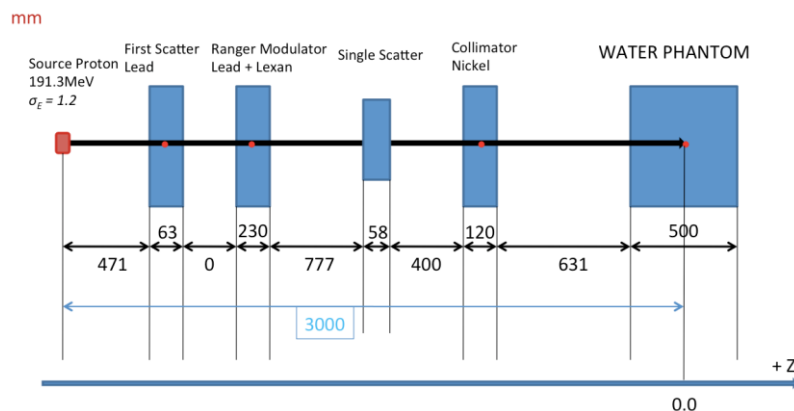


Figure IV-10 : Composants d'une ligne de protonthérapie IBA implémentés dans GATE v6.1.

II.3.b. Les caractéristiques dosimétriques du faisceau

Les caractéristiques dosimétriques du faisceau de protonthérapie IBA ont été acquises dans un fantôme d'eau liquide de $50 \times 50 \times 50 \text{ cm}^3$, lorsque la distance source-peau (DSP – la distance entre la sortie du faisceau et la surface du fantôme d'eau) est fixée à 275 cm et la taille de champ à $10 \times 10 \text{ cm}^2$.

Les mesures expérimentales dans un fantôme d'eau (modèle IBA RFA 200TM) ont été réalisées par les physiciens médicaux du NCC avec une chambre d'ionisation de type 23343 (dite Markus) de PTW (PTW Freiburg, Freiburg, Germany) présenté à la Figure IV-11. Ce

²⁶ <http://www.iba-protontherapy.com/why-iba>

détecteur est adapté pour des mesures dans les fantômes solides ou liquides. La chambre se compose d'un corps cylindrique dont le volume sensible permet des mesures à très faible profondeur. La fenêtre d'entrée est constituée de polyéthylène ($2,5 \text{ mg/cm}^2$) avec un revêtement conducteur en graphite. Le type 23343 comprend un capuchon de protection de $0,87 \text{ mm}$ d'épaisseur en acrylique. Pour les mesures dans l'eau, le positionnement initial de la chambre à la surface de l'eau doit tenir compte du capuchon.

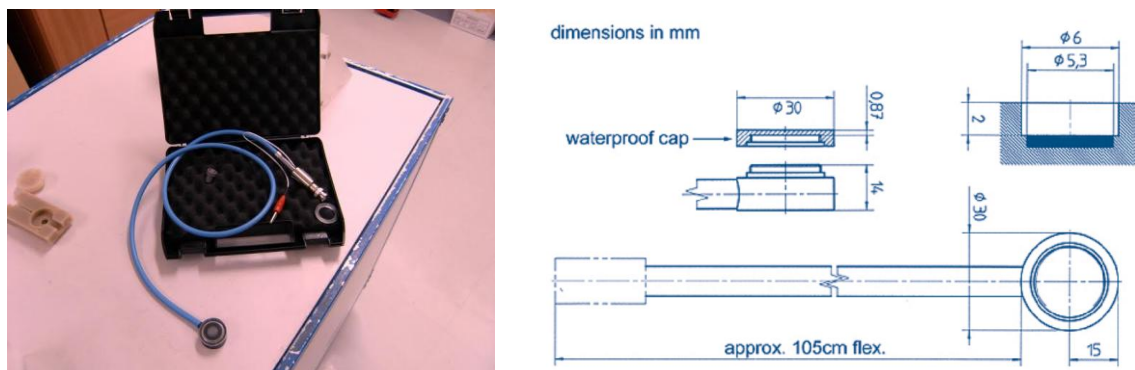


Figure IV-11 : Chambre d'ionisation type 23343 de PTW (PTW Freiburg, Freiburg, Germany).

II.3.c. Simulation GATE

Cette ligne de protonthérapie a été simulée avec GATE v6.1, faisant appel aux bibliothèques de GEANT4 9.4.p01. Tous les processus physiques électromagnétiques implémentés font appel aux modèles Standard suivant la liste de physiques électromagnétique Standard_Option3. La Table IV-3 présente la liste des processus et les paramètres à fixer dans la version GATE v6.1 pour respecter les recommandations de la liste de physique *Physics List Hadronic* (Collaboration GEANT4 2012a).

Processus Hadroniques	Particule	Processus Geant4	Modèle Geant4	Dataset Geant4	Gamme d'énergie
Diffusion élastique	Generic Ion	G4HadronElasticProcess	G4LElastic	G4HadronElasticDataSet	-
	Tous les autres particules	G4UHadronElasticProcess	G4HadronElastic	G4HadronElasticDataSet	-
Diffusion Inélastique pour des protons	Protons	G4ProtonInelasticProcess	G4BinaryCascade	G4ProtonInelasticCrossSection	0-20 GeV
Processus Inélastique pour les ions	Ion	G4IonInelasticProcess	G4BinaryLightIonReaction	G4IonsShenCrossSection	0-20 GeV
	Deutéron	G4DeuteronInelasticProcess	G4LEDeuteronInelastic	G4TripathiLightCrossSection	0-80 MeV
			G4BinaryLightIonReaction		80 MeV-20 GeV
	Triton	G4TritonInelasticProcess	G4LETritonInelastic	G4TripathiLightCrossSection	0-80 MeV
			G4BinaryLightReaction		80 MeV-20 GeV

	Alpha	G4AlphaInelasticProcess	G4LEAlphaInelastic G4BinaryLightIonReaction	G4TripathiLight CrossSection	0-80 MeV 80 MeV-20 GeV
Processus inélastique pour les pions	π^+, π^-	G4IonPlusInelasticProcess G4PionMinusInelasticProce ss	G4LEPionMinusInelastic G4PionPlusInelastic	G4HadronInelas ticDataSet	-
Capture radiative (neutron)	Neutron	G4HadronCaptureProcess	G4NeutronHPCapture G4LCapture	G4NeutronHPC aptureData G4HadronCaptu reDataSet	0-20 MeV 14 MeV-20 GeV
Diffusion inélastique pour les neutrons	Neutron	G4NeutronInelasticProcess	G4NeutronHPInelastic G4BinaryCascade	G4NeutronHPIn elasticData G4NeutronInela sticCrossSection	0-20 MeV 14 MeV-20 GeV
Fission (neutrons)	Neutron	G4HadronFissionProcess	G4NeutronHPFission G4LFission	G4NeutronHPFi ssionData G4HadronFissio nDataSet	0-20 MeV 14 MeV-20 GeV

Table IV-3 : Liste des processus et paramètres à fixer dans GATE v6.1 pour respecter les recommandations de la Physics List Hadronic.

Le seuil de production des particules secondaires dans la ligne de protonthérapie a été fixé à 1 mm alors qu'il a été fixé dans le fantôme d'eau à 0,1 mm. La dose a été récupérée dans des voxels de taille $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ en utilisant un « *DoseActor* ».

Pour tous les résultats présentés, 3×10^8 protons primaires ont été générés. Les simulations ont été déployées sur un cluster local et sur la grille de calcul européenne EGI en utilisant le GateLab.

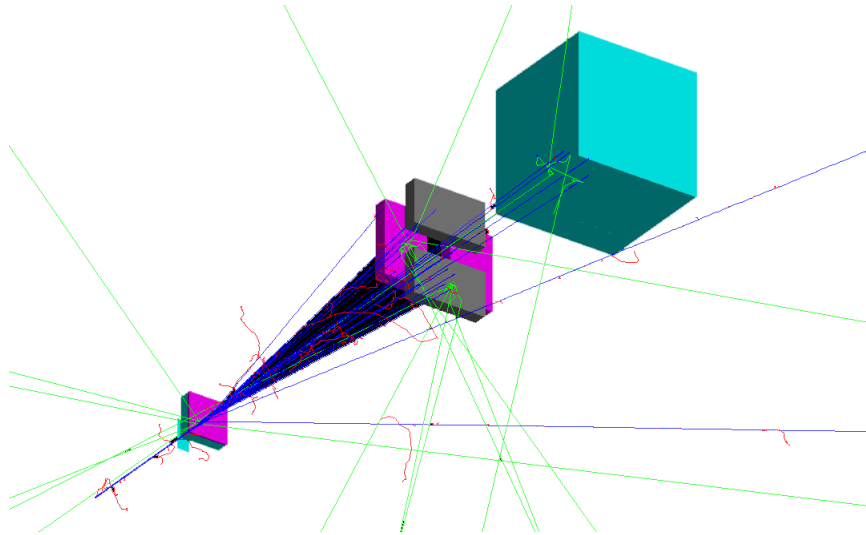


Figure IV-12 : Visualisation de la simulation de la ligne de protonthérapie IBA par OpenGL.

II.3.d. Rendement en profondeur

Les caractéristiques du spectre en énergie des protons ont été ajustées dans les simulations Monte-Carlo, de façon à reproduire les rendements en profondeur expérimentaux dans l'eau liquide. Nous avons utilisé une distribution spatiale circulaire et un spectre en énergie d'allure gaussienne. Il a été trouvé que le meilleur accord entre les mesures

expérimentales et les simulations étaient obtenues pour une source primaire de protons d'allure gaussienne d'énergie moyenne de $193,1 \text{ MeV}$, de déviation $\sigma_E = 1,2 \text{ MeV}$ et de rayon $0,5 \text{ mm}$ comme présenté à la Figure IV-13.

Pour chaque tranche d'épaisseur 1 mm sur la profondeur du fantôme, la dose absorbée a été intégrée soit sur toute la surface du fantôme, soit sur une surface circulaire de rayon $3,0 \text{ mm}$ le long de l'axe central correspondant au rayon du détecteur utilisé.

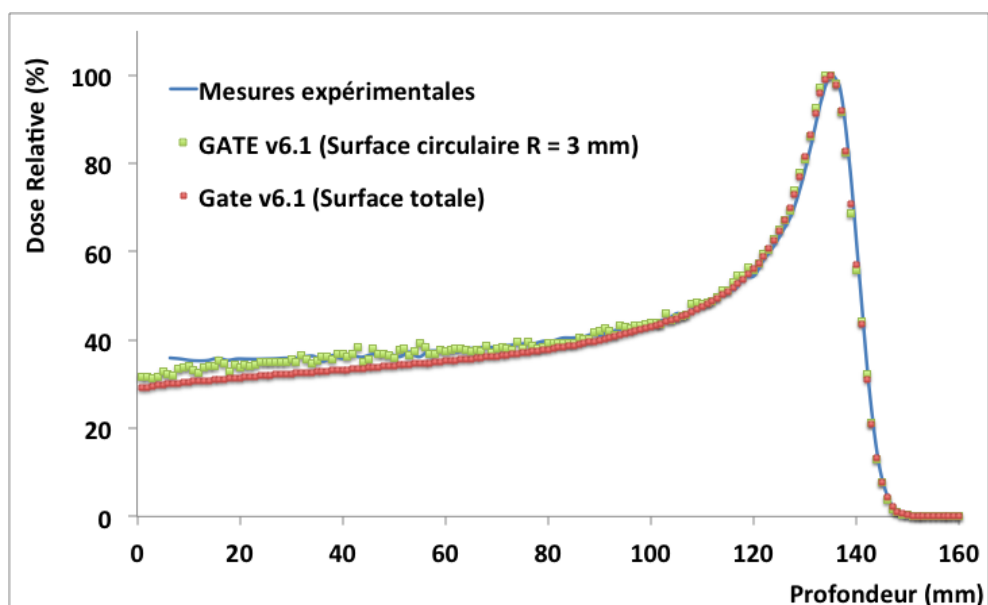


Figure IV-13 : Rendement en profondeur dans l'eau liquide pour d'une ligne de protonthérapie de $193,1 \text{ MeV}$ (DSP 275 cm , $10 \times 10 \text{ cm}^2$) obtenu avec GATE v6.1 et comparé aux mesures expérimentales.

Nous pouvons observer que les résultats obtenus en intégrant la dose sur une surface circulaire de rayon 3 mm donne un meilleur accord à l'entrée (voir la Figure IV-14). Dans les deux cas, un bon accord est néanmoins trouvé entre les simulations et les mesures expérimentales en particulier au niveau du pic de Bragg.

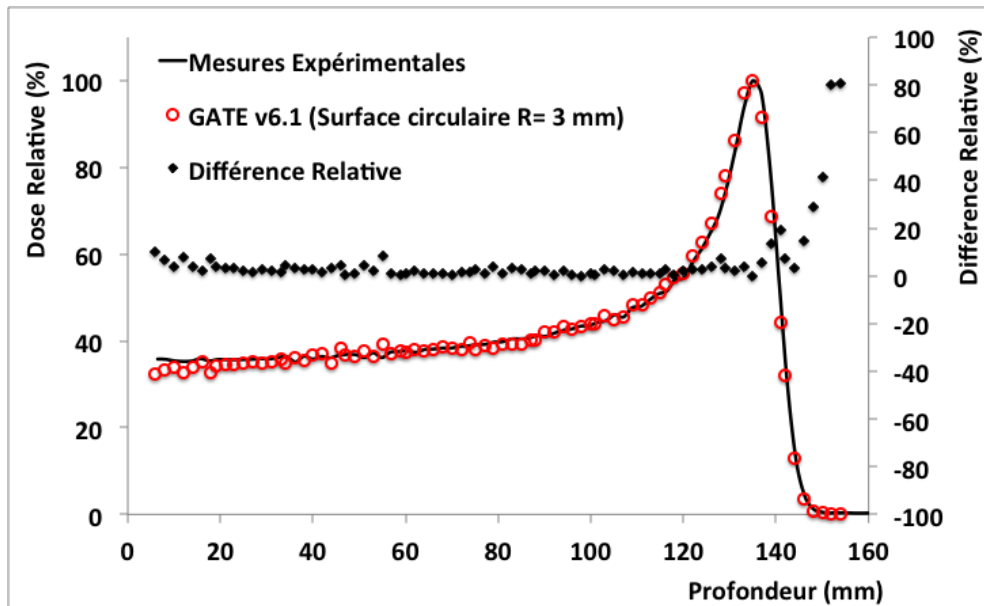


Figure IV-14 : Rendement en profondeur dans l'eau liquide pour d'une ligne de protonthérapie de 193,1 MeV (DSP 275 cm, 10x10 cm²) obtenu avec GATE v6.1 (Surface circulaire R= 3 mm) et comparé aux mesures expérimentales.

Le résultat de la simulation reproduit la position du Pic de Bragg à 130,5 mm de profondeur dans l'eau liquide et celle obtenue par des mesures expérimentales est de 131 mm, soit une différence de 0,5 mm ou 0,4%.

II.3.e. Spectre en énergie

Nous avons utilisé un *Actor* nommé « *PhaseSpaceActor* » de GATE pour créer un fichier d'espace des phases à la position 130 mm pour enregistrer toutes les caractéristiques des particules à cette position. La taille des espaces des phases est un cercle de 3 mm de rayon (correspondant à la taille de la chambre Markus), épaisseur 1 nm. Ce fichier d'espace des phases peut ensuite être réutilisé comme source pour nos études à l'échelle micro et nanoscopique dans les paragraphes suivants. Ces simulations ont été réalisées avec 3×10^8 protons primaires en utilisant un cluster local.

La Figure IV-15 montre le spectre en énergie des protons dans l'eau liquide à la position du pic de Bragg.

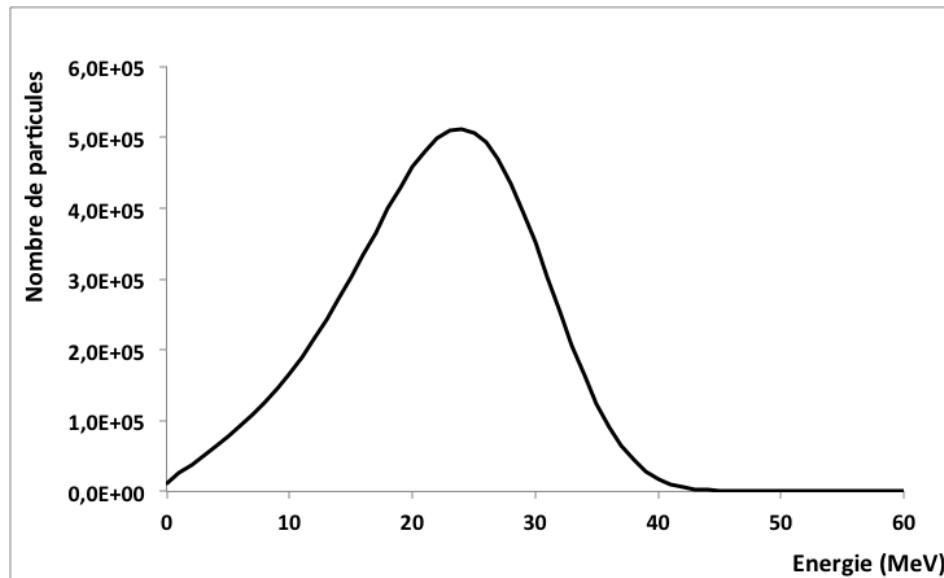


Figure IV-15 : Spectre d'énergie des protons à la profondeur de 130 mm.

III. Calcul des fréquences de dépôts d'énergie à l'échelle micro et nanométrique

III.1. Géométrie de la sphère et des cylindres nanométriques

III.1.a. La fréquence de dépôt d'énergie

Les études concernant les calculs de la fréquence des dépôts d'énergie proposent l'utilisation de petits volumes aux dimensions proches du nanomètre pour représenter les cibles des noyaux cellulaires telles que l'ADN, le nucléosome ou les segments de fibres de chromatine. Par exemple Charlton et al (Charlton *et al* 1985, 1989) ont proposé d'utiliser un volume aux dimensions micrométriques contenant des petits cylindres aux dimensions nanométriques qu'il a utilisé avec le code de simulation MOCA14 développé par Wilson et Paretzke (Wilson and Paretzke 1981). Les études de Nikjoo (Nikjoo *et al* 1989, 1991a, 2011) ont utilisé les codes de simulation comme MOCA8B, ou les codes de structure de trace KURBUC (Uehara *et al* 1993) et PITS 99; les études de Incerti (Incerti *et al* 2013) ont utilisé GEANT4-DNA. Cependant, toutes ces études ont utilisé comme source des protons ou des particules alphas monoénergétiques de quelques *MeV*. Comme nous l'avons vu dans le paragraphe III de ce chapitre, les effets des rayonnements ionisants dépendent fortement des caractéristiques des particules, les faisceaux cliniques étant, eux, polyénergétiques. C'est pourquoi, je me suis intéressé à l'utilisation de Geant4-DNA pour le calcul de la fréquence des dépôts d'énergie pour des faisceaux réalistes.

III.1.b. Simulations avec Geant4-DNA

Pour le calcul des fréquences de dépôts d'énergie à l'échelle micro et nanométrique, nous avons réutilisé la méthode proposée par Charlton et al (Charlton *et al* 1985). Dans le cadre de la simulation avec les modèles physiques Geant4-DNA de Geant4 9.6, nous avons construit un fantôme d'eau liquide (1 g.cm^{-3}) représenté par une sphère de $1 \mu\text{m}$ de diamètre. Des cylindres aux dimensions nanométriques y sont positionnés aléatoirement. Les

dimensions nanométriques des cylindres proposées par Charlton et al (Charlton *et al* 1985) et par Nikjoo et al (Nikjoo *et al* 1991b) ont été utilisées. Ces dimensions sont (*diamètre* × *hauteur*) :

- 2 nm × 2 nm pour représenter dix paires de bases ;
- 10 nm × 5 nm pour représenter un nucléosome ;
- 25 nm × 25 nm pour représenter la fibre de chromatine.

Le nombre de cylindres dans le fantôme d'eau liquide est présenté en détail dans la Table IV-4 suivante :

	Dimension des cibles (diamètre en nm X hauteur en nm)	Rayon du fantôme sphérique (nm)	Nombre de cylindres dans le volume sphérique
Chromatine	25 × 25	500	7000
Nucléosome	10 × 5	500	30000
10 pb de l'ADN	2 × 2	500	50000

Table IV-4 : Dimension des cylindres, rayon du volume sphérique et nombre de cylindres dans le volume sphérique de 1 µm de diamètre.

Pour les simulations, nous avons utilisé les spectres en énergie obtenus dans les paragraphes précédents. La source de particules est positionnée sur le fantôme sphérique d'eau liquide et la direction des particules primaires est aléatoire et dirigée vers le centre du fantôme. Nous avons également simulé une source de protons monoénergétiques de 24 MeV, énergie correspondant à l'énergie moyenne du spectre en énergie de la ligne de protonthérapie à la position du Pic de Bragg. Les fréquences de dépôts d'énergie ont été calculées par cylindre et par Gray (1 Gy = 1 J/kg) déposé dans le fantôme sphérique. Le nombre de particules primaires simulées pour chaque modalité d'irradiation est listé dans la Table IV-5 :

	Nombre de particules			
	Protons de 24 MeV	Faisceau clinique de protons IBA	Clinac 2100C	Irradiateur RX
Chromatine	10 ⁴	10 ⁴	5 x 10 ⁵	5 x 10 ⁵
Nucléosome	10 ⁴	10 ⁴	5 x 10 ⁵	5 x 10 ⁵
10 pb de l'ADN	8,5 x 10 ⁵	8,5 x 10 ⁵	5 x 10 ⁵	5 x 10 ⁵

Table IV-5 : Nombre de particules primaires simulées pour le calcul de la fréquence de dépôts d'énergie.

La Figure IV-16 présente les géométries simulées pour la représentation des nucléosomes et de 10 paires de base de l'ADN.

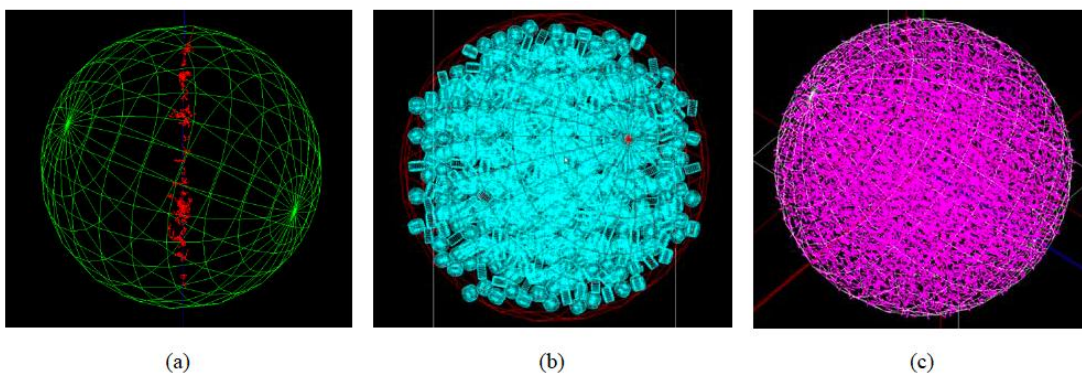


Figure IV-16 : (a) Trace d'un proton de 1 MeV ; (b) 30 000 cylindres de dimension 10 nm de diamètre et 5 nm d'hauteur représentant le nucléosome ; (c) 50 000 cylindres de dimension 2 nm de diamètre et 2 nm de hauteur représentant 10 paires de base de l'ADN dans le fantôme sphérique d'eau.

III.2. Résultats et discussions

III.2.a. Protonthérapie

La Figure IV-17 montre la comparaison entre les fréquences de dépôts d'énergie dans les cylindres de différentes tailles obtenue pour la ligne de protonthérapie à la profondeur du pic de Bragg et des protons monoénergétiques de 24 MeV correspondant à l'énergie moyenne du spectre de la ligne de protonthérapie à la même profondeur.

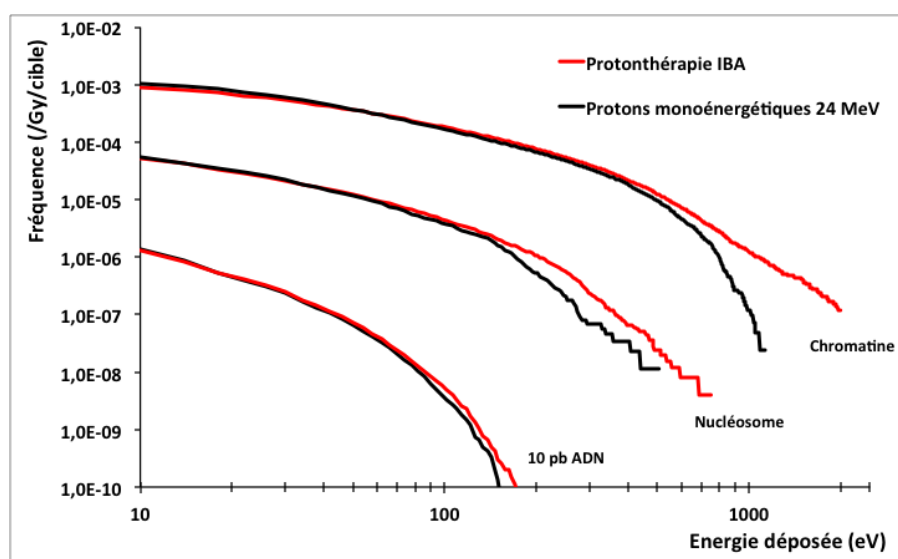


Figure IV-17 : La comparaison des fréquences des dépôts d'énergie entre la ligne de protonthérapie IBA de NCC en Corée et des protons monoénergétiques de 24 MeV.

Des différences sont à observer pour les dépôts d'énergies élevées (supérieures à 90 eV pour 10 paires de base, 150 eV pour le nucléosome et 400 eV pour le fragment de chromatine). La différence relative maximale est de 87 % pour 10 paires de base à 158 eV, 78 % pour le nucléosome à 443 eV et 97 % pour le fragment de chromatine à 1130 eV. Ce désaccord est d'autant plus important que le volume de la cible est grand. Les dépôts d'énergie sont provoqués par les particules à fort TEL, c'est à dire par les protons de basse

énergie. Les différences observées proviennent donc de la composante basse énergie du spectre de la ligne de protonthérapie.

III.2.b. Comparaison entre les différents faisceaux

Dans cette partie, nous présentons les calculs de fréquences de dépôts d'énergie comparés pour le faisceau de l'irradiateur RX, l'accélérateur linéaire VARIAN Clinac 2100C et le faisceau de protonthérapie (voir la Figure IV-18).

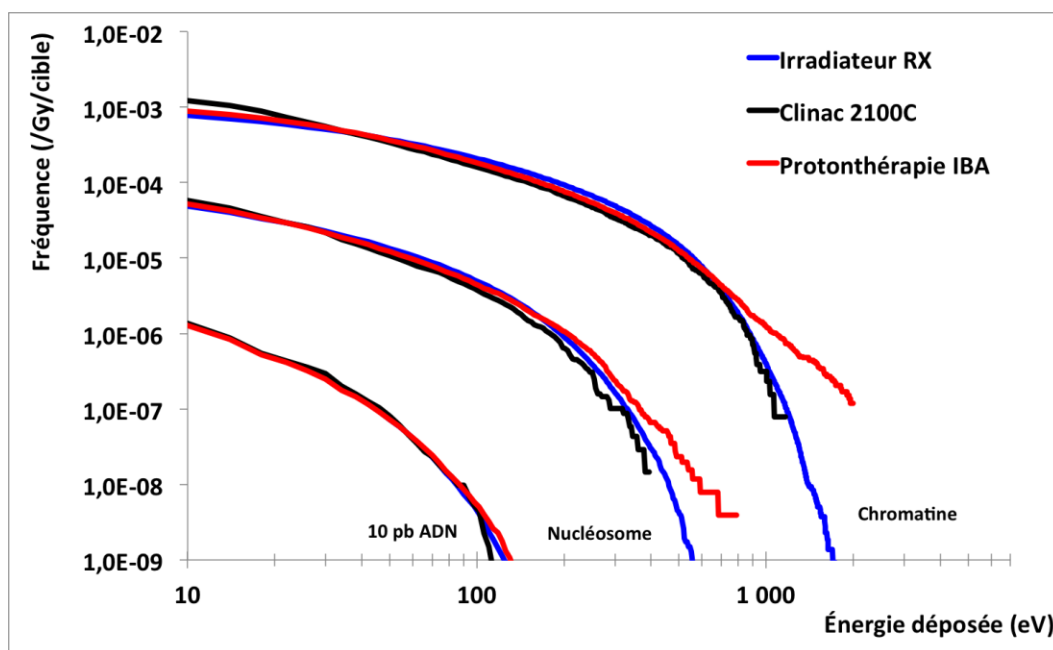


Figure IV-18 : Comparaison des fréquences des dépôts d'énergie obtenues avec un irradiateur RX, un faisceau de protons clinique et un faisceau d'électrons (Clinac 2100C).

Les courbes dans la Figure IV-18 nous montrent que les fréquences de dépôt d'énergie dans des cylindres de différentes dimensions obtenues par des irradiateurs réalistes sont presque équivalentes. Pour la ligne de protonthérapie, il est important de noter que les dépôts d'énergie importants sont beaucoup plus probables que pour les autres faisceaux. Cette différence peut être expliquée par les TEL des particules.

IV. Détermination des cassures au niveau de l'ADN

IV.1. Intégration du fichier PDB (Protein Data Bank) dans Geant4

IV.1.a. Le format PDB

Le format du fichier PDB (Protein Data Bank) est un format de fichier texte décrivant les structures tridimensionnelles des molécules détenues dans la banque de données « Protein Data Bank »²⁷. Le format PDB prévoit la description et l'annotation des protéines et des structures d'acides nucléiques. Les fichiers peuvent être lus et interprétés graphiquement par différents logiciels par exemple, Jmol²⁸, RasMol²⁹, PyMOL³⁰ et Chimera³¹.

²⁷ <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>

²⁸ <http://jmol.sourceforge.net/>

Un fichier PDB est un fichier texte qui se compose de lignes d'informations. Chaque ligne du fichier contient différents types d'informations structurales sur la molécule. Dans la Table IV-6 et Table IV-7, nous présentons un extrait d'un fichier PDB, et les descriptions les plus utilisées.

HEADER	STRUCTURAL PROTEIN/DNA										08-APR-05	1ZBB
TITLE	STRUCTURE OF THE 4_601_167 TETRANUCLEOSOME											
...												
ATOM	1	O5'	DA	I	1	70.094	16.969	123.433	0.50238.00	O		
ATOM	2	C5'	DA	I	1	70.682	18.216	123.054	0.50238.00	C		
ATOM	3	C4'	DA	I	1	69.655	19.289	122.776	0.50238.00	C		
...												
TER	14223	DT J 347										
...												
HELIX	1	1	GLY	A	44	SER	A	57	1	14		
HELIX	2	2	ARG	A	63	ASP	A	77	1	15		
...												
SHEET	1	A	2	ARG	A	83	PHE	A	84	0		
SHEET	2	A	2	THR	B	80	VAL	B	81	1 O VAL B 81 N ARG A 83		
...												

Table IV-6 : Extrait du fichier PDB 1ZBB.pdb décrivant un tétranucléosome (<http://www.rcsb.org/pdb/files/1ZBB.pdb>).

Dénomination	Description
HEADER, TITLE et AUTHOR	Informations sur les chercheurs qui ont défini la structure ; tout autre type d'information générale
ATOM	Coordonnées (X, Y, Z) des atomes, exprimées en Angström, l'identifiant de la chaîne et le numéro du résidu (groupe d'atomes correspondant au nucléotide dans le cas de l'ADN).
HETATM	Coordonnées (X, Y, Z) des atomes, exprimées en Angström.
TER	Fin d'une chaîne de résidus
HELIX	Emplacement et type d'hélices.
SHEET	Emplacement, sens par rapport au brin précédent

Table IV-7 : Dénominations les plus utilisées dans les fichiers PDB.

IV.1.b. Description des molécules d'ADN

Dans le cadre de nos études, nous avons utilisé deux types de fichiers PDB. Le premier fichier, nommé 1FZX.pdb, représente la structure en solution d'un dodecamère

²⁹ <http://rasmol.org/>

³⁰ <http://www.pymol.org/>

³¹ <http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>

d(GGCAAAAACGG)/d(CCGTTTTTGCC) de douze paires de base d'ADN déterminé par spectroscopie RMN (Résonance Magnétique Nucléaire) (MacDonald *et al* 2001). Le deuxième fichier, nommé 1ZBB.pdb, représente la structure d'un tétranucléosome déterminée par rayon X. Deux nucléosomes du fichier 1ZBB.pdb contiennent 347 paires de base (Schalch *et al* 2005). Une représentation de ces structures avec le logiciel Jmol est donnée sur la Figure IV-19.

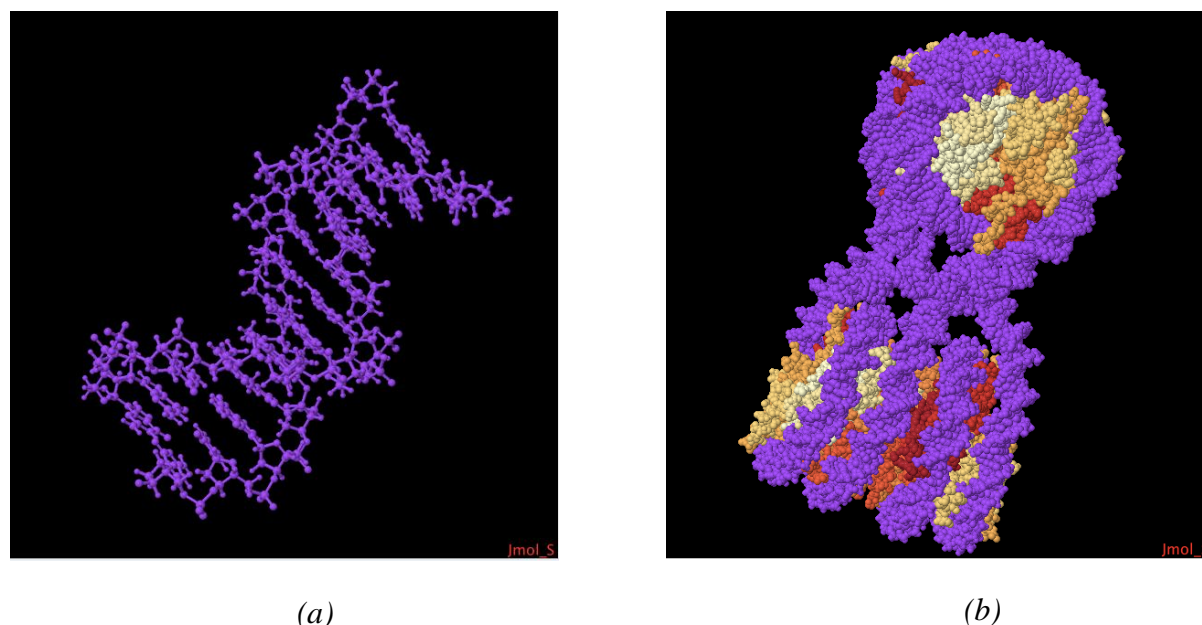


Figure IV-19 : Visualisation des fichiers PDB avec le logiciel Jmol : (a) douze paires de base de l'ADN (fichier 1FZX.pdb) ; (b) dinucléosome (fichier 1ZBB.pdb).

IV.1.c. L'application PDB4DNA

Dans le cadre de notre étude, nous avons développé un exemple dédié pour Geant4. L'objectif est de simuler les interactions des particules sur l'ADN en utilisant les modèles physiques Geant4-DNA pour prédire le nombre de cassures simple ou double brin de l'ADN après irradiation. La géométrie de l'ADN utilisée dans cet exemple est une représentation atomistique telle qu'elle est décrite dans les fichiers PDB.

Les fonctionnalités principales disponibles dans PDB4DNA sont les suivantes :

Lecteur de fichiers PDB : un lecteur de fichiers PDB a été développé pour traduire les informations géométriques du fichier PDB en une structure de données compatible avec Geant4. La structure de données choisie pour les molécules d'ADN est constituée de trois listes de chaînes. La première liste a pour rôle de décrire un brin d'ADN. Chaque brin contient une liste de résidus. Au niveau de l'ADN, le résidu est l'équivalent du nucléotide. Enfin, pour chaque résidu une liste contient les atomes. La lecture du fichier PDB se fait ligne par ligne.

Visualisation : trois types de visualisation de géométrie du fichier PDB dans cet exemple PDB4DNA sont présentés en détail dans la partie IV.1.d de ce chapitre.

Simulation : un algorithme de recherche du plus proche atome de l'ADN à partir d'une coordonnée en 3D qui correspond à la position de dépôt d'énergie (cf IV.2.b) ainsi qu'un algorithme pour évaluer le nombre de cassures simple et double brin (cf IV.2.c) ont été développés.

Analyse génération du fichier ROOT : le stockage et l'analyse des données se font en utilisant le logiciel d'analyse ROOT.

IV.1.d. Géométrie et visualisation

La représentation géométrique en utilisant des sphères sous Geant4 est utilisée uniquement à des fins de visualisation. En raison de la complexité des géométries à mettre en place et du fait que toutes les simulations sont réalisées dans l'eau liquide, il n'est pas utile de conserver ces géométries pour les calculs de dépôts d'énergie. Trois types de visualisation sont néanmoins proposés :

- Visualisation des barycentres de nucléotide: cette visualisation représente des sphères dont le barycentre calculé est celui de chaque nucléotide. (Figure IV-20).

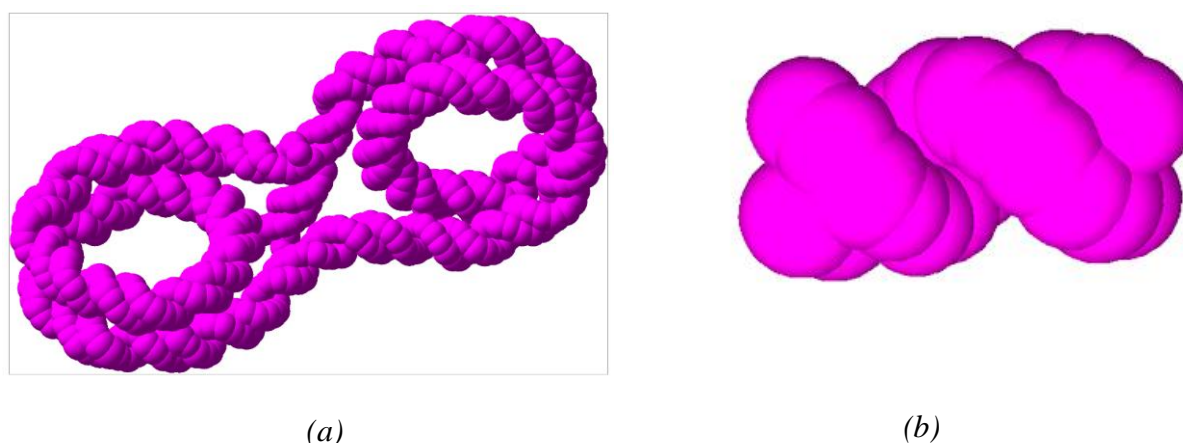


Figure IV-20 : Visualisation des barycentres : (a) des nucléotides de dinuléosome du fichier 1ZBB.pdb et (b) de douze paires de base de l'ADN du fichier 1FZX.pdb.

- Visualisation atomistique : les rayons de Van der Waals sont utilisés et représentés en utilisant la convention de coloration Corey-Pauling-Koltun (CPK) (Koltun 1965, Corey and Pauling 1953) (Figure IV-21).

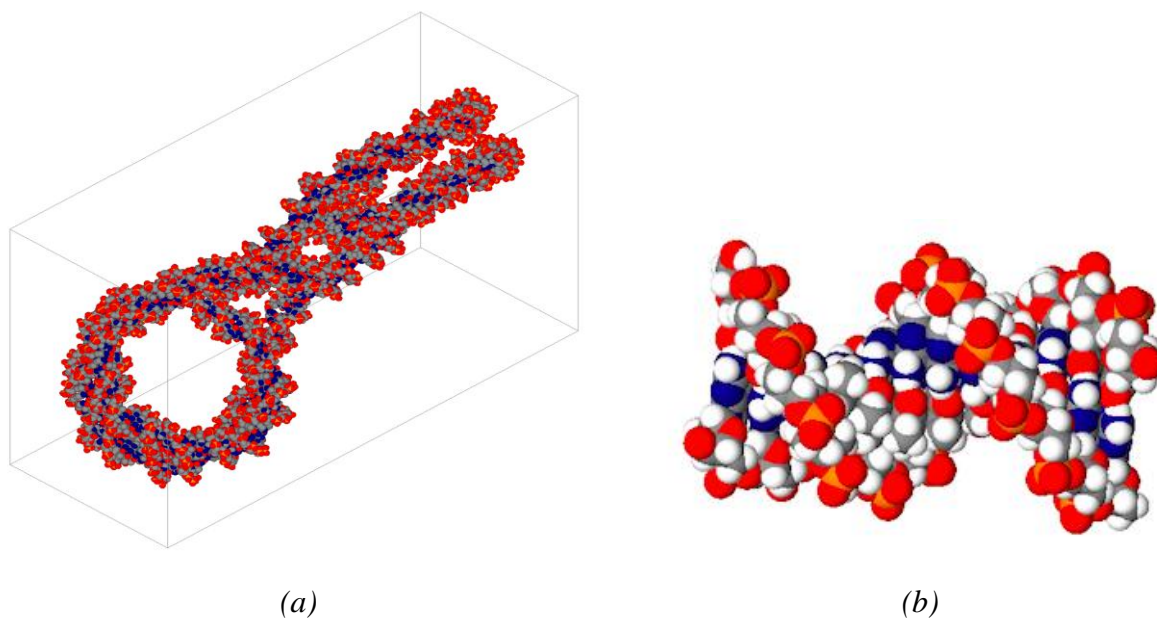


Figure IV-21 : Visualisation atomistique avec le rayon Van der Waals et la convention CPK de (a) : dinucléosome du fichier 1ZBB.pdb et (b) douze paires de base de l'ADN du fichier 1FZX.pdb.

- Visualisation des barycentres des constituants du nucléotide: le sucre, le phosphate et la base. Les barycentres sont présentés par des sphères liées par des cylindres Figure IV-22.

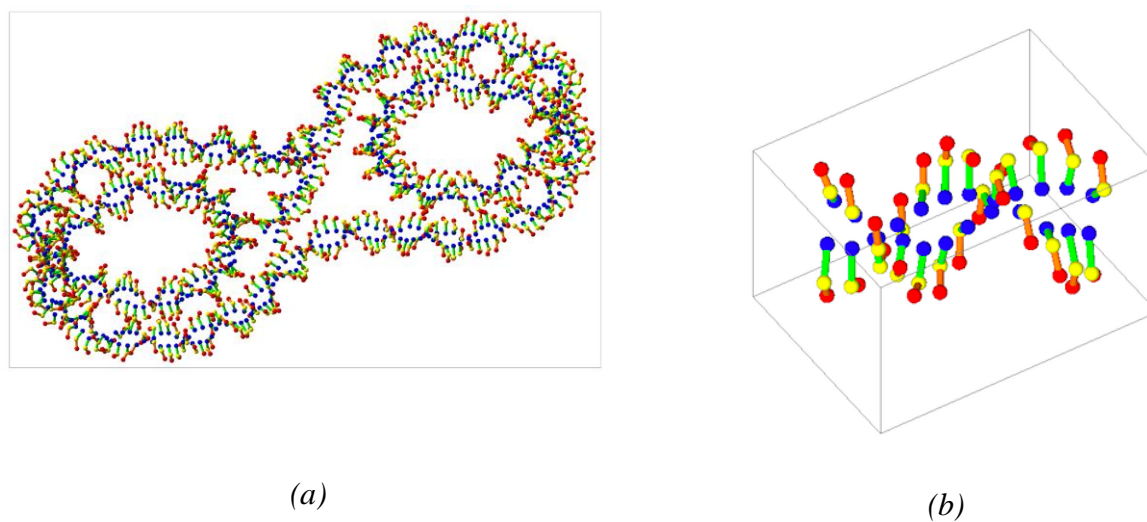


Figure IV-22 : Visualisation des barycentres des constituants de : (a) nucléotide de dinucléosome du fichier 1ZBB.pdb et (b) douze paires de base de l'ADN du fichier 1FZX.pdb.

IV.2. Simulations Geant4-DNA utilisant les fichiers PDB

IV.2.a. Interactions physiques et géométrie moléculaire

Pour la simulation avec Geant4-DNA, il n'est pas pertinent de charger en mémoire la représentation atomistique du fichier PDB via des volumes Geant4. Les simulations sont donc effectuées à l'intérieur d'une boîte englobant la structure de la molécule et constituée d'eau liquide. Un algorithme spécifique permet d'associer la position des dépôts d'énergie retournée par Geant4-DNA à un atome de la structure PDB.

Tous les résultats présentés dans la partie IV.3 ont été réalisés avec Geant4. GATE a uniquement été utilisé pour la production des espaces des phases dans les parties II.1, II.2 et II.3.

IV.2.b. Description de l'algorithme de recherche de l'atome le plus proche d'un dépôt d'énergie

Cet algorithme, intégré dans l'exemple PDB4DNA, permet de trouver l'atome d'une molécule d'ADN le plus proche d'une position de dépôt d'énergie. Cet algorithme de recherche a été optimisé au moyen de la structure en double hélice de l'ADN. Les barycentres géométriques des nucléotides sont préalablement calculés. L'algorithme recherche si un dépôt d'énergie est à l'intérieur d'une sphère englobant un nucléotide dont la position est donnée par le barycentre et dont le rayon correspond à la distance entre le centre de la sphère et la position extrême des atomes du nucléotide à laquelle est ajoutée le rayon maximal de Van der Waals (1,8 Å). Dans le cas d'une recherche positive sur le nucléotide, l'atome le plus proche est recherché parmi les atomes du nucléotide en cours de traitement. En raison du chevauchement des sphères représentant le nucléotide, l'algorithme cherche un meilleur résultat dans les deux prochains nucléotides.

Si une correspondance est trouvée, l'algorithme renvoie le numéro de brin d'ADN l'identifiant du nucléotide et l'identification du groupe (base, phosphate ou sucre).

IV.2.c. Évaluation des cassures simple ou double brin de l'ADN

Pour calculer le nombre de cassures simple brin de l'ADN (CSB), on fait l'hypothèse qu'un dépôt d'énergie supérieur à 8,22 eV dans le groupe sucre-phosphate est suffisant pour induire cette cassure. Ce seuil en énergie correspond au premier niveau d'énergie d'excitation de l'eau liquide dans les modèles physiques de Geant4-DNA. Cette valeur de seuil est réglable. Pour calculer le nombre de cassures double brin de l'ADN (CDB), nous supposons qu'une distance maximale de 10 paires de base entre deux CSB induit une CDB (Nikjoo *et al* 1999). Ce paramètre par défaut est également réglable.

Il convient de noter que les calculs de CDB sont fournis en démonstration seulement, la pertinence scientifique de CDB exige l'intégration des modèles chimiques de Geant4-DNA actuellement en cours de développement (Karamitros *et al* 2011).

Au début de la simulation, une structure d'association de type « *map* » qui est une structure de données, définie dans la STL C++ (Standard Template Library of C++),

permettant d'associer une clé à une valeur, est créée pour chaque brin d'ADN. La valeur clé de chaque « *map* » correspond à l'identificateur du nucléotide et la valeur référencée correspond au dépôt d'énergie totale au cours d'un événement physique dans le groupe sucre-phosphate. Au cours de la simulation d'un événement, pour chaque point d'interaction dans la boîte englobante, l'algorithme pour trouver l'atome le plus proche est appelé et une mise à jour de la « *map* » est effectuée si une correspondance est trouvée. À la fin de la simulation d'une particule primaire, la « *map* » est lue et l'énergie déposée totale dans la boîte englobante est cumulée, le nombre de CSB et le nombre de CDB sont calculés selon les hypothèses énoncées ci-dessus et stockées dans un histogramme ROOT.

IV.3. Résultats et discussions

Les spectres en énergie des faisceaux réalistes décrits dans la partie II de ce chapitre ont été utilisés avec Geant4-DNA pour irradier le volume d'eau englobant le dinucléosome (décrit par le fichier 1ZBB.pdb) ou les douze paires de base (décrites par le fichier 1FZX.pdb). Le nombre de cassures simple ou double brin de l'ADN est normalisé par gray et par Gpb (Giga paires de base) dans d'une boîte englobante de $9,53 \times 15,031 \times 25,081 \text{ nm}^3$ pour la géométrie de dinucléosome de 347 paires de base ; et de $2,840 \times 2,383 \times 4,016 \text{ nm}^3$ pour la géométrie de 12 paires de base. La source est positionnée sur la boîte englobante et tirée aléatoirement vers le centre de cette boîte. Les résultats obtenus sont présentés dans les paragraphes suivants.

IV.3.a. Protons mono-énergétiques

La Figure IV-23 montre le nombre de cassures simple ou double brin de l'ADN calculées pour le dinucléosome pour une irradiation avec des protons monoénergétiques de 100 keV à 30 MeV (correspondant à un TEL de 81,45 à $1,875 \text{ keV}/\mu\text{m}$ dans l'eau).

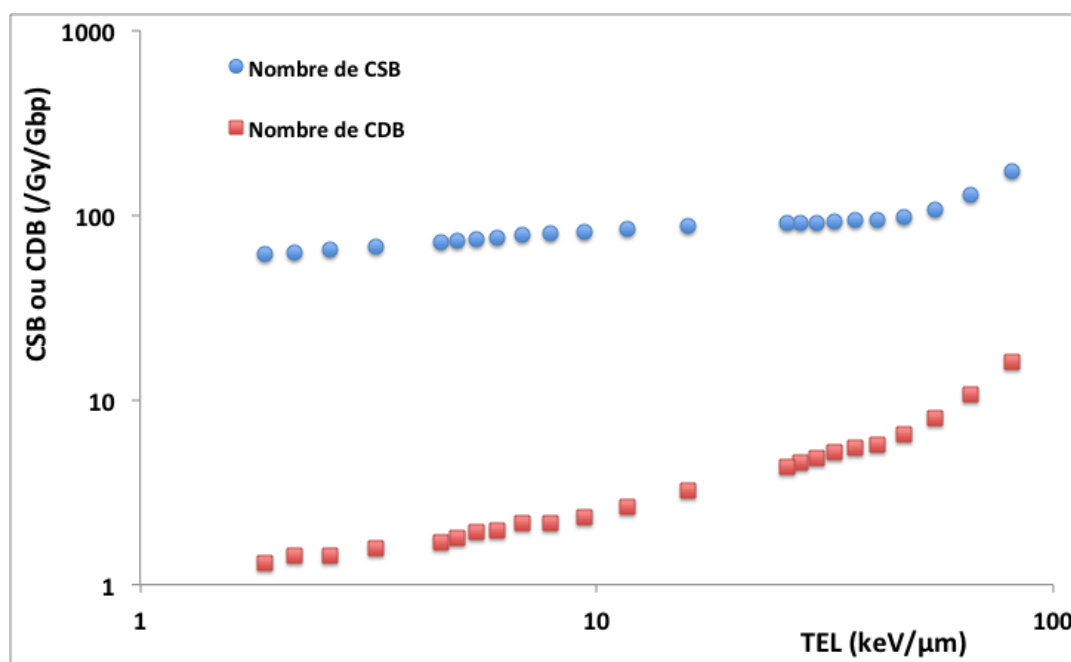


Figure IV-23 : Estimation des CSB et des CDB de la molécule d'ADN calculées pour la géométrie du dinucléosome (fichier 1ZBB.pdb) après irradiation par des protons monoénergétiques de 100 keV à 30 MeV.

Le nombre de cassures simple brin de l'ADN augmente en fonction du TEL des protons. La valeur moyenne du nombre de CSB est environ de 87,8 (/Gy/Gpb). Le nombre de CSB et CDB maximum est de 173 et de 16 (/Gy/Gpb), qui correspond à l'énergie des protons de 100 keV (de 81,45 keV/ μ m de TEL). Le nombre de cassures double brin de l'ADN augmente plus vite en fonction de l'augmentation du TEL de protons.

Le Figure IV-24 montre le nombre de cassures simple et double brin de l'ADN calculées dans la géométrie de douze paires de base de l'ADN après une irradiation par des protons monoénergétiques de 100 keV à 30 MeV (correspondant à un TEL de 81,45 à 1,875 keV/ μ m dans l'eau liquide).

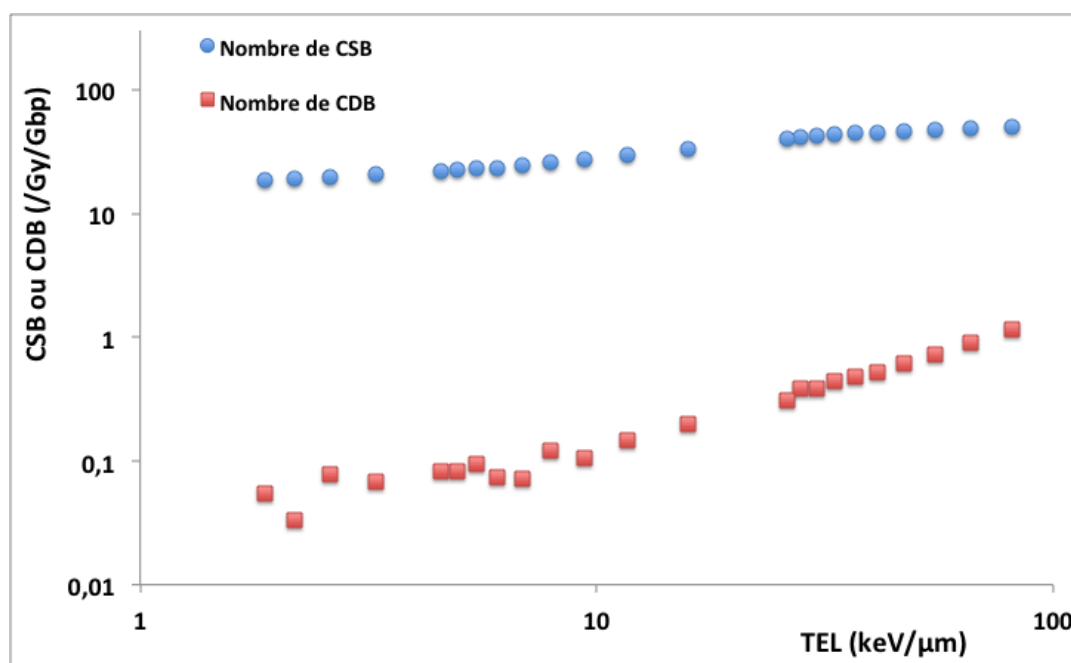


Figure IV-24 : Estimation des CSB et des CDB de la molécule d'ADN calculée dans la géométrie de douze paires de base de l'ADN du fichier 1FZX.pdb obtenue après irradiation par des protons monoénergétiques de 100 keV à 30 MeV.

Le nombre de cassures simple et double brin de l'ADN est augmenté avec le TEL des protons. Le nombre de CSB et CDB maximum est de 49,48 et de 1,16 (/Gy/Gpb). Le nombre de cassures simple ou double brin de l'ADN calculées dans la géométrie de douze paires de base est inférieur à celui obtenu dans la géométrie du dinucléosome.

Ces mêmes estimations de CSB et CDB ont été réalisées avec le code DBSCAN (Francis *et al* 2011) sur des géométries (de la taille de dimension l'ordre μ m). Il est envisagé de calculer le rapport CDB/CSB avec Geant4-DNA dans un futur proche.

IV.3.b. Electrons mono-énergétiques

La Figure IV-25 et la Figure IV-26 montrent le nombre de cassures simple ou double brins de l'ADN calculés pour le dinucléosome (fichier 1ZBB.pdb) et la géométrie de douze

paires de base de l'ADN (fichier 1FZX.pdb) après une irradiation par des électrons monoénergétiques de 10 eV à 1 MeV.

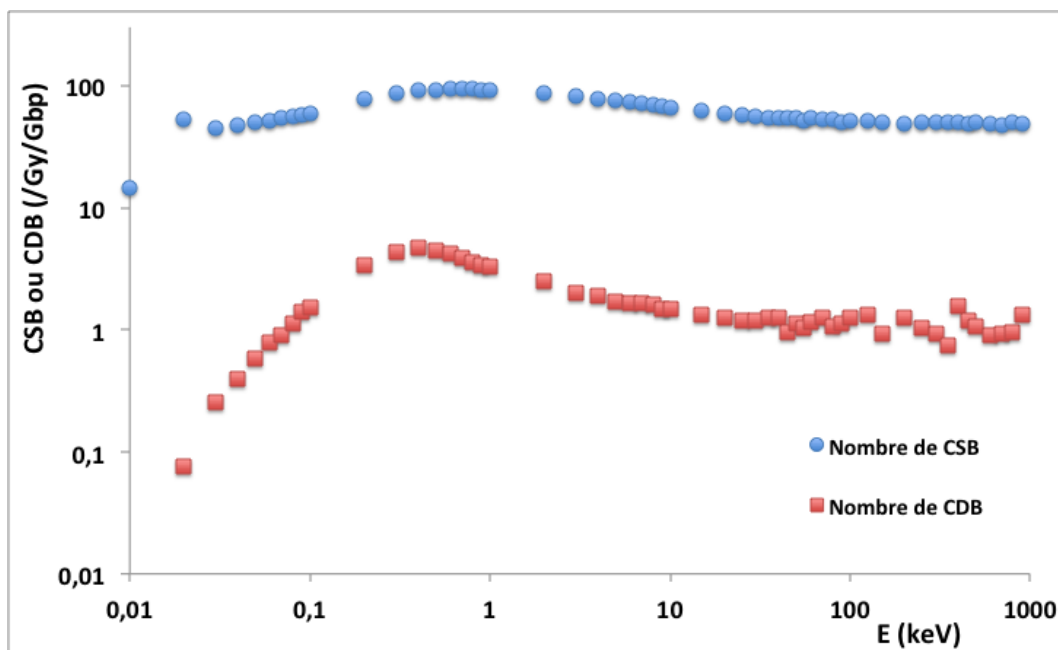


Figure IV-25 : Estimation des CSB et des CDB de l'ADN calculées dans la géométrie du dinucléosome après une irradiation par des électrons monoénergétiques de 10 eV à 1 MeV.

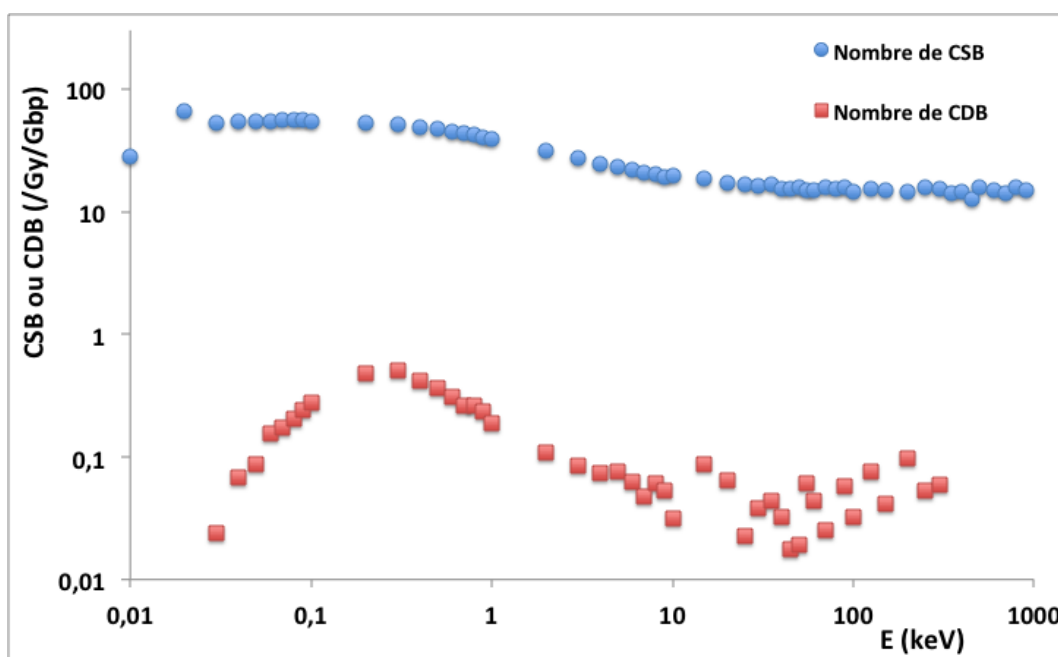


Figure IV-26 : Estimation des CSB et des CDB de l'ADN calculées dans la géométrie de douze paires de bases après une irradiation par des électrons monoénergétiques de 10 eV à 1 MeV.

Ces deux figures nous montrent que le nombre de cassures simple ou double brin de l'ADN est maximum à 400 eV. Ces cassures augmentent de 10 eV à 400 eV (correspondant à l'augmentation de TEL des électrons) et diminuent au-delà. Le nombre de cassures calculées

dans la géométrie du dinucléosome est supérieur par rapport celui obtenu dans la géométrie de douze paires de base de l'ADN.

IV.3.c. Faisceaux cliniques

Les Table IV-8 et Table IV-9 présentent le nombre de cassures simple et double brin de la molécule d'ADN dans les deux géométries PDB irradiées avec les faisceaux réalistes.

Caractéristique du faisceau	Nombre de particules	Nombre de CSB (/Gy/Gbp)	Nombre de CDB (/Gy/Gbp)
Protonthérapie IBA	3×10^5	70 ± 1	2 ± 1
Radiothérapie électrons 6 MeV (Clinac 2100C)	3×10^8	63 ± 1	2 ± 1
Irradiateur RX	3×10^8	85 ± 1	3 ± 1

Table IV-8 : Estimations des CSB et des CDB calculées pour la géométrie du dinucléosome.

Caractéristique du faisceau	Nombre de particules	Nombre de CSB (/Gy/Gbp)	Nombre de CDB (/Gy/Gbp)
Protonthérapie IBA	3×10^5	31 ± 1	0
Radiothérapie électrons 6 MeV (Clinac 2100C)	3×10^8	28 ± 1	0
Irradiateur RX	3×10^8	44 ± 1	0

Table IV-9 : Estimations des CSB et des CDB calculées pour la géométrie de douze paires de base.

Les résultats des cassures simple et double brin de l'ADN pour les différentes modalités de faisceaux cliniques présentés dans les deux tableaux (Table IV-8 et Table IV-9) montrent que le nombre de CSB de la molécule d'ADN est plus important pour l'irradiateur RX. Le nombre de CSB de l'ADN obtenu pour le dinucléosome est plus important que pour douze paires de base. Le nombre de CDB de l'ADN calculées dans la géométrie de 347 paires de base est de 2 à 3 cassures (/Gy/Gpb) ; aucune CDB n'est remarquée pour la géométrie de 12 paires de bases.

V. Conclusions

Nous avons montré que les deux outils de simulation Monte-Carlo Geant4 et GATE peuvent être utilisés pour les études de l'échelle macroscopique à l'échelle micro et nanoscopique. Même si nous n'avons pas utilisé GATE avec les modèles Geant4-DNA pour l'estimation de la fréquence des dépôts d'énergie et des cassures ADN dans cette thèse, il est prévu de proposer aux utilisateurs de la plateforme GATE des exemples leur permettant de réaliser ces mêmes types de calcul. Les simulations d'irradiateurs réalistes comme ceux utilisés en radiothérapie (accélérateur Clinac 2100C), en protonthérapie (ligne IBA) ou en radiobiologie (irradiateur de rayon X) en utilisant les modèles physiques standard et hadronique ont été validées par confrontation avec les résultats expérimentaux. Les modèles

physiques de Geant4-DNA ont été utilisés pour étudier la fréquence de dépôt d'énergie dans des cylindres aux dimensions nanométriques. Enfin, nous proposons une approche plus réaliste en intégrant dans un exemple Geant4 une géométrie de molécule d'ADN avec représentation atomistique définie par le contenu de fichiers PDB afin de calculer le nombre de cassures simple ou double brin.

Nos calculs de cassures des brins de la molécule d'ADN restent limités car les étapes physico-chimique et chimique jouent un rôle important dans la production des dommages à l'ADN. Ces modèles sont en cours de développement et l'exemple Geant4 que nous avons développé devra être adapté.

Références :

- Charlton D E, Goodhead D T, Wilson W E and Paretzke H G 1985 The deposition of energy in small cylindrical targets by high LET radiations. *Radiat. Prot. Dosimetry* **13** 123–5
- Charlton D E, Nikjoo H and Humm J L 1989 Calculation of initial yields of single- and double-strand breaks in cell nuclei from electrons, protons and alpha particles. *Int. J. Radiat. Biol.* **56** 1–19 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2569005>
- Collaboration GEANT4 2012 Geant4 Physics Reference Manual. Online: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Geant4+Physics+Reference+Manual#0>
- Corey R B and Pauling L 1953 Molecular Models of Amino Acids, Peptides, and Proteins. *Rev. Sci. Instrum.* **24** 621–7 Online: <http://link.aip.org/link/RSINAK/v24/i8/p621/s1&Agg=doi>
- Francis Z, Villagrasa C and Clairand I 2011 Simulation of DNA damage clustering after proton irradiation using an adapted DBSCAN algorithm. *Comput. Methods Programs Biomed.* **101** 265–70 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21232812>
- Incerti S, Champion C, Tran N H, Karamitros M, Bernal M, Francis Z, Ivanchenko V and Mantero A 2013 Energy deposition in small-scale targets of liquid water using the very low energy electromagnetic physics processes of the Geant4 toolkit. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B* **306** 158–64 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X13000323>
- Karamitros M, Mantero A, Incerti S, Friedland W, Baldacchino G, Barberet P, Bernal M, Capra R, Champion C, El Bitar Z, Francis Z, Guèye P, Ivanchenko A, Ivanchenko V, Kurashige H, Mascialino B, Moretto P, Nieminen P, Santin G, Seznec H, Tran N H, Villagrasa C and Zacharatou C 2011 Modeling radiation chemistry in the Geant4 toolkit. *Prog. Nucl. Sci. Technol.* **2** 503–8 Online: <http://www.aesj.or.jp/publication/pnst002/data/503-508.pdf>
- Koltun W L 1965 Space filling atomic units and connectors for molecular models. *United States Pat. Off.* **3170246** Online: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Space+filling+atomic+units+and+connectors+for+molecular+models#4>
- Low D A, Harms W B, Mutic S and Purdy J A 1998 A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med. Phys.* **25** 656–61 Online: <http://link.aip.org/link/MPHYA6/v25/i5/p656/s1&Agg=doi>
- MacDonald D, Herbert K, Zhang X, Polgruto T and Lu P 2001 Solution structure of an A-tract DNA bend. *J. Mol. Biol.* **306** 1081–98 Online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002228360194447X>
- Nikjoo H, Goodhead D T, Charlton D E and Paretzke H G 1991a Energy deposition in small cylindrical targets by monoenergetic electrons. *Int. J. Radiat. Biol.* **60** 739–56
- Nikjoo H, Goodhead D T, Charlton D E and Paretzke H G 1991b Energy deposition in small cylindrical targets by monoenergetic electrons. *Int. J. Radiat. Biol.* **60** 739–56 Online: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/09553009114552561>
- Nikjoo H, Goodhead D T, Charlton D E and Paretzke H G 1989 Energy deposition in small cylindrical targets by ultrasoft x-rays. *Phys. Med. Biol.* **34** 691–705 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2740437>
- Nikjoo H, O'Neill P, Terrissol M and Goodhead D T 1999 Quantitative modelling of DNA damage using Monte Carlo track structure method. *Radiat. Environ. Biophys.* **38** 31–8 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10384953>
- Nikjoo H, Uehara S, Emfietzoglou D and Pinsky L 2011 A database of frequency distributions of energy depositions in small-size targets by electrons and ions. *Radiat. Prot. Dosimetry* **143** 145–51 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109546>

- Perrot Y 2011 *Évaluation de la dose déposée par des faisceaux d'électrons en radiothérapie dans des fantômes voxelisés en utilisant la plateforme de simulation Monte Carlo GATE fondée sur GEANT4 dans un environnement de grille.* (Thèse - Université Blaise Pascal) Online: <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00721940/>
- Perrot Y, Breton V, Donnarieix D and Maigne L 2010 Radiotherapy Monte Carlo dosimetry using Gate/Geant4 : validation study in anthropomorphic phantom. *Radiother. Oncol.* **96** 491
- Perrot Y, Breton V, Donnarieix D and Maigne L 2009 Validation of electron radiotherapy beams using Gate/Geant4 in voxelised phantoms. *10th Bienn. ESTRO, Conf. Phys. Radiat. Technol. Clin. Radiother. Maastricht* **92** 71
- Poludniowski G, Landry G, DeBlois F, Evans P M and Verhaegen F 2009 SpekCalc: a program to calculate photon spectra from tungsten anode x-ray tubes. *Phys. Med. Biol.* **54** 1–4 Online: <http://iopscience.iop.org/0031-9155/54/19/N01>
- Schalch T, Duda S, Sargent D and Richmond T J 2005 X-ray structure of a tetranucleosome and its implications for the chromatin fibre. *Nature* **436** 1–4 Online: <http://www.nature.com/nature/journal/v436/n7047/abs/nature03686.html>
- Uehara S, Nikjoo H and Goodhead D T 1993 Cross-sections for water vapour for the Monte Carlo electron track structure code from 10 eV to the MeV region. *Radiat. Res.* **37** 1841–58 Online: <http://iopscience.iop.org/0031-9155/38/12/010>
- Wilson W E and Paretzke H G 1981 Calculation of distributions for energy imparted and ionization by fast protons in nanometer sites. *Radiat. Res.* **87** 521–37 Online: <http://www.rjournal.org/doi/abs/10.2307/3575518>

Conclusion Générale

Depuis 2002, la plateforme de simulation Monte-Carlo GATE s'est enrichie de nouvelles fonctionnalités lui permettant d'être utilisée à la fois pour la modélisation de nouveaux systèmes d'imagerie et de thérapie mais aussi pour réaliser des calculs dosimétriques précis à des échelles de plus en plus petites. La plateforme GATE est largement reconnue et soutenue par une communauté d'utilisateurs estimée à ce jour à environ 3500 personnes.

Au cours de cette thèse, nous avons enrichi la plateforme GATE de modèles physiques Geant4-DNA dédiés à la simulation des effets des rayonnements ionisants sur du matériel biologique à très basse énergie, le but étant de fournir une plateforme open source permettant des études dosimétriques multi-échelles.

Dans ce travail de thèse, nous avons montré l'aptitude des modèles physiques Geant4-DNA à simuler les interactions des particules dans l'eau liquide à très basse énergie (jusqu'à quelques eV) et nous avons démontré comment la plateforme GATE pouvait répondre à la fois aux besoins de calculs de dose macroscopiques combinés à une évaluation des dommages directs aux molécules d'ADN.

Dans un premier temps, les modèles physiques de Geant4-DNA ont été intégrés dans la plateforme de simulation Monte-Carlo GATE. Nous avons proposé trois méthodes différentes pour l'appel des modèles physiques Geant4-DNA dans GATE : l'appel processus par processus, l'appel par constructeur de listes de physiques et le couplage des modèles physiques Geant4-DNA avec les autres modèles dits « Standard » et « Livermore ». Les validations des parcours, des pouvoirs d'arrêt et des points kernels de dose utilisant les modèles physiques Geant4-DNA dans GATE nous permettent de confirmer que les modèles physiques Geant4-DNA sont bien intégrés dans GATE. Les modèles physiques Geant4-DNA seront disponibles dans la version GATE v7 basé sur Geant4 9.6.

Nous avons proposé des exemples d'utilisation des modèles physiques Geant4-DNA dans GATE, et un exemple « *example_DNA* » qui montre comment coupler différents modèles physiques Geant4 dans GATE et comment vérifier leur couplage correct. Le couplage des modèles physiques permettra aux utilisateurs de réduire leur temps de calcul en ne sélectionnant que les modèles Geant4-DNA dans des régions nanométriques d'intérêt.

Les temps de calcul rendent rédhibitoires l'utilisation de GATE ou de tout autre code Monte-Carlo généraliste pour la planification de traitement sur une seule machine de calcul. L'utilisation du GateLab (la plateforme développée par le laboratoire Créatis) nous a montré la faisabilité du déploiement efficace des simulations GATE pour la radiobiologie sur la grille européenne EGI. Cette plateforme conviviale permet d'atteindre un gain maximum en temps de calcul de 13 dans le cadre de la simulation d'un point kernel de dose à 100 keV dans l'eau liquide.

À l'échelle macroscopique, nous avons simulé et validé un irradiateur de rayons X, un accélérateur linéaire médical de type Clinac 2100C en mode électrons et une ligne de protonthérapie IBA par comparaison avec des mesures expérimentales de dose en milieu

aqueux. Un bon accord a été trouvé entre les résultats de simulation et les mesures expérimentales. À l'échelle microscopique, nous avons utilisé les modèles physiques Geant4-DNA pour calculer des dommages de l'ADN en utilisant les irradiateurs déjà validés, ainsi que des particules monoénergétiques. La fréquence des dépôts d'énergie dans des cylindres aux dimensions de fragments de l'ADN a été calculée. Nous avons développé un exemple Geant4 nommé « PDB4DNA » capable de faire la reconstruction d'une géométrie de l'ADN à partir de la lecture du fichier PDB (Protein Data Bank) et de corréler les positions de dépôt d'énergie direct dans l'eau liquide avec les coordonnées des paires de base de l'ADN pour prédire le nombre de cassures simple et double brin de l'ADN. Le nombre de cassures simple et double brin de la molécule d'ADN calculées dans la géométrie de dinucléosome (fichier 1ZBB.pdb) est plus important que pour douze paires de base (fichier 1FZX.pdb).

Ces études amènent également un certain nombre de perspectives.

Concernant le projet Geant4-DNA pour la radiobiologie, certains points restent à améliorer :

- La simulation du processus de diffusion élastique des électrons dans l'eau liquide reste lente en temps de calcul ;
- Les modèles physiques proposent à ce jour des sections efficaces dans l'eau liquide uniquement, l'intégration de modèles dans les matériaux biologiques serait d'intérêt pour la radiobiologie;
- Les modélisations des étapes « physico-chimiques » et « chimiques » sont en cours de développement par M.Karamitros (Université Bordeaux1, CNRS/IN2P3, CENBG), intégrer ces nouveaux processus dans GATE nécessitera une étude de faisabilité;
- Les modélisations des effets biologiques sont en cours de développement par la collaboration.

Concernant l'utilisation de la plateforme GATE pour la radiobiologie, certains points restent à optimiser:

- L'intégration de géométries cellulaires ou d'ADN est en cours d'implémentation et nécessitera l'utilisation de fichier descriptif (au format GDML) de ces géométries ;
- Le développement d'« Actor » spécifiques aux études micro et nanodosimétriques. Ces actors sont en cours d'implémentation et seront mis à la disposition des utilisateurs dans des versions postérieures à GATE v7 pour permettre notamment le calcul de la fréquence de dépôts d'énergie ou le calcul du nombre de cassures simple ou double brin de l'ADN.

Concernant les développements plus spécifiques à Geant4-DNA, l'exemple dénommé PDB4DNA pour les calculs des dommages à l'ADN dans des cibles plus réalistes sera enrichi pour intégrer les modèles physico-chimiques et chimiques afin de modéliser les effets indirects des rayonnements sur la molécule d'ADN.

Nous pouvons espérer à l'horizon 2015 une validation de la plateforme GATE pour des études radiobiologiques faisant intervenir une modélisation des processus directs et indirects sur des géométries cellulaires et subcellulaires. Le positionnement de ce travail de thèse à l'interface entre deux collaborations scientifiques Geant4-DNA et GATE a permis de proposer des premières solutions à l'élaboration d'un outil de simulation libre et open source pour l'étude de l'effet des rayonnements ionisants à différentes échelles spatiales.

Liste des figures :

Figure I-1 : Distribution de dose en profondeur avec faisceaux cliniques de photons et d'ions Carbone (http://www-alt.gsi.de/documents/DOC-2008-Nov-12-1.pdf).....	13
Figure I-2 : Représentation d'une cellule eucaryote contenant les éléments principaux lui permettant de fonctionner (http://edusofad.com/www/demo/wged-scp/demo/scie1m01a1.php).	17
Figure I-3 : Constitution d'un chromosome de la cellule [http://www.congopluriel.com/].	18
Figure I-4 : Structure chimique de l'ADN [http://bioutils.unige.ch/].	19
Figure I-5 : Le nucléosome est constitué de deux tours complets d'ADN enroulés autour d'un noyau d'histones octamérique [http://www.facbio.com/].	19
Figure I-6 : Représentation du cycle cellulaire [http://www.humans.be/pages/biomolcycle.htm].	20
Figure I-7 : Échelle de temps des effets des rayonnements ionisants (Lacombe et al 2013).	21
Figure I-8 : Schéma du mécanisme de réparation par excision-resynthèse (http://biotechnologie.ac-montpellier.fr/spip.php?article76).	28
Figure I-9 : Détermination des domaines microdosimétriques et dosimétriques en fonction de la masse m du volume considéré (Blanc 1990).	30
Figure I-10 : Structure détaillée d'un compteur proportionnel de type « Rossi ». La forme sphérique du volume sensible requise pour la simulation de sites biologiques conduit à la distorsion du champ électrique près des extrémités du fil central. Cette asymétrie est corrigée par l'ajout d'une hélice concentrique à l'anode et maintenue à un potentiel intermédiaire (Rossi 1968).	31
Figure I-11 : Principe de la microdosimétrie. Les compteurs proportionnels équivalents tissu (CPET) simulent un site microscopique de tissu par une cavité gazeuse remplie de gaz à basse pression.	32
Figure I-12 : Le principe du compteur qui mesure les dépôts d'énergie dans un petit volume qui simule un volume de la cible de dimension nanométrique. Les électrons primaires sont multipliés par un GEM (multiplicateur d'électrons à gaz) (Farahmand et al 2004).	34
Figure I-13 : Formation d'une grappe d'ionisation par une particule primaire passant près du volume cylindrique de la cible, de diamètre D : à gauche à une distance d de l'axe principal du cylindre ; à droite, à la distance $d = 0$ (De Nardo et al 2002c).	35
Figure I-14 : Schéma d'un dispositif de comptage d'ions qui peut être appliqué pour déterminer la distribution de grappes d'ionisation (Grosswendt 2005).	36
Figure I-15 : Courbe de l'évolution du TCP en fonction de la dose (Kulik et al 2002).	39
Figure I-16 : Représentation de la courbe de probabilité de complication en fonction de la dose pour le volume entier (100%), pour 2/3 du volume (67%) et pour le 1/3 du volume (33%) pour le poumon (Burman et al 1991).	40
Figure I-17 : Courbes dose-réponse de la probabilité de contrôle tumorale (TCP) et de la probabilité de complication des tissus sains (NTCP). Le maximum de TCP et sans complication des tissus sains (courbe en pointillés) est atteint à une dose optimale notée D_{opt} (Biological Models in Treatment Planning – Karger-2006).....	41
Figure I-18 : La relation entre TEL et EBR (Barendsen 1994).	42
Figure II-1 : Structure globale du code Geant4 : catégories de classes C++ de Geant4 et leurs relations (Collaboration GEANT4 2012b).	58
Figure II-2 : Architecture d'une application utilisateur Geant4.	59
Figure II-3 : Représentation schématique de la pénétration, du parcours et du parcours projeté.	68
Figure II-4 : Architecture en 3 couches de GATE.	80
Figure II-5 : Principe des techniques de réduction de variance implémentées dans GATE : « splitting » (division) et roulette russe.	84
Figure III-1 : Diagramme de classes gérant les listes de physique (PhysicsList) dans GATE.	96
Figure III-2 : Diagramme de classes décrivant l'intégration des processus physiques Geant4-DNA dans GATE.	99
Figure III-3 : Exemple d'utilisation des processus et modèles physiques Geant4-DNA dans un fichier macro de GATE.	100

Figure III-4 : Diagramme de classes pour l'appel des constructeurs des listes de physique Geant4 dans GATE.	102
Figure III-5 (a) et (b) : (a) Visualisation OpenGL de l'exemple MicrodosimetryBuilder simulant 100 protons de 100 keV. (b) Zoom sur la trace des protons et la production des électrons secondaires dans l'eau liquide. ...	103
Figure III-6 : Diagramme de classes pour le couplage des modèles physiques Geant4 dans GATE.	104
Figure III-7 : Visualisation OpenGL de la trace des protons primaires de 8 MeV dans le « WorldVolume », les cibles « Target1 » et « Target3 » incluant Geant4-DNA et la production d'électrons secondaires dans les volumes « cibles » en utilisant le couplage des modèles physiques.	107
Figure III-8 : Le spectre de fréquence d'énergie des particules secondaires dans les volumes « cible » : Target1, Target2 et Target3.	108
Figure III-9 : Comparaison des valeurs du parcours des électrons obtenus avec Geant4-DNA (Geant4 9.6), GATE v7 bêta et les données de l'ICRU 37 (ICRU-37 1984).	109
Figure III-10 : Comparaison des pouvoirs d'arrêt des électrons obtenus avec Geant4-DNA (Geant4 9.6), GATE et avec les données des rapports ICRU 37 (ICRU-37 1984) et ICRU 16 (ICRU-16 1970).	110
Figure III-11 : Comparaison des parcours des protons dans l'eau liquide obtenus avec Geant4-DNA (Geant4 9.6), GATE et les données de l'ICRU 49 (ICRU-49 1993).	111
Figure III-12 : Comparaison des pouvoirs d'arrêt des protons obtenus avec Geant4-DNA, GATE et les données de l'ICRU 49 (ICRU-49 1993).	112
Figure III-13 : Comparaisons des points kernels de dose pour des électrons monoénergétiques de 10 keV à 100 keV calculés avec Geant4 9.5 et EGSnrc : (a) 10 keV ; (b) 15 keV ; (c) 50 keV ; (d) 100 keV.	116
Figure III-14 : Comparaisons des points kernels de dose pour des électrons monoénergétiques de 10 keV à 100 keV calculés avec Geant4 9.5 (modèles physiques Standard_Option3 et modèles physiques Geant4-DNA) et avec EGSnrc : (a) 10 keV ; (b) 15 keV ; (c) 50 keV ; (d) 100 keV.	118
Figure III-15 : Comparaison des points kernels de dose pour des électrons de 10 keV calculés avec les processus et modèles Geant4-DNA dans GATE v7 beta et dans Geant4 9.6.	119
Figure III-16 : Comparaison des points kernels de dose pour des électrons de 15 keV calculés avec les processus et modèles Geant4-DNA dans GATE v7 beta et dans Geant4 9.6.	120
Figure III-17 : L'architecture du GateLab.	121
Figure III-18 : Comparaison du temps de calcul en utilisant les modèles physiques Geant4-DNA l'infrastructure distribuée (25 CPUs et 100 CPUs en mode statique) et un CPU.	122
Figure III-19 : Comparaison du temps de calcul en utilisant les modèles physiques Geant4-DNA l'infrastructure distribuée (25 CPUs et 100 CPUs en mode dynamique) et un CPU.	123
Figure IV-1 : Irradiateur moyennes énergies X-RAD 320.	127
Figure IV-2 : Visualisation de la simulation de l'irradiateur X-Rad 320 par OpenGL : en jaune le filtre d'aluminium, en rouge le collimateur et en bleu la cuve à eau. Les photons générés apparaissent en vert.	128
Figure IV-3 : Spectre en énergie des photons de la plateforme PAVIRMA à 250 kV.	128
Figure IV-4 : Spectre d'énergie des électrons dans une boîte de dimension 10 × 10 × 1 mm ³ à la surface du fantôme d'eau.	129
Figure IV-5 : Schéma représentant les éléments de l'accélérateur linéaire médical Varian Clinac 2100C pris en compte pour les simulations Monte-Carlo.	130
Figure IV-6 : Diode E de PTW (PTW Freiburg, Freiburg, Germany), modèle T60012.	131
Figure IV-7 : Rendements en profondeur dans l'eau pour le faisceau d'électron de 6 MeV (DSP 108 cm, 10x10 cm ²) obtenus avec GATE v6.1 comparés aux mesures expérimentales.	132
Figure IV-8 : Évaluation du gamma index à 2 % / 2 mm.	132
Figure IV-9 : Spectre en énergie des électrons à la profondeur du maximum du rendement en profondeur pour le faisceau de 6 MeV (14 mm).	133
Figure IV-10 : Composants d'une ligne de protonthérapie IBA implémentés dans GATE v6.1.	134
Figure IV-11 : Chambre d'ionisation type 23343 de PTW (PTW Freiburg, Freiburg, Germany).	135
Figure IV-12 : Visualisation de la simulation de la ligne de protonthérapie IBA par OpenGL.	136
Figure IV-13 : Rendement en profondeur dans l'eau liquide pour d'une ligne de protonthérapie de 193,1 MeV (DSP 275 cm, 10x10 cm ²) obtenu avec GATE v6.1 et comparé aux mesures expérimentales.	137

Figure IV-14 : Rendement en profondeur dans l'eau liquide pour d'une ligne de protonthérapie de 193,1 MeV (DSP 275 cm, 10x10 cm ²) obtenu avec GATE v6.1 (Surface circulaire R= 3 mm) et comparé aux mesures expérimentales.....	138
Figure IV-15 : Spectre d'énergie des protons à la profondeur de 130 mm.....	139
Figure IV-16 : (a) Trace d'un proton de 1 MeV ; (b) 30 000 cylindres de dimension 10 nm de diamètre et 5 nm d'hauteur représentant le nucléosome ; (c) 50 000 cylindres de dimension 2 nm de diamètre et 2 nm de hauteur représentant 10 paires de base de l'ADN dans le fantôme sphérique d'eau.....	141
Figure IV-17 : La comparaison des fréquences des dépôts d'énergie entre la ligne de protonthérapie IBA de NCC en Corée et des protons monoénergétiques de 24 MeV.....	141
Figure IV-18 : Comparaison des fréquences des dépôts d'énergie obtenues avec un irradiateur RX, un faisceau de protons clinique et un faisceau d'électrons (Clinac 2100C).....	142
Figure IV-19 : Visualisation des fichiers PDB avec le logiciel Jmol : (a) douze paires de base de l'ADN (fichier 1FZX.pdb) ; (b) dinucléosome (fichier 1ZBB.pdb).....	144
Figure IV-20 : Visualisation des barycentres : (a) des nucléotides de dinucléosome du fichier 1ZBB.pdb et (b) de douze paires de base de l'ADN du fichier 1FZX.pdb.....	145
Figure IV-21 : Visualisation atomistique avec le rayon Van der Waals et la convention CPK de (a) : dinucléosome du fichier 1ZBB.pdb et (b) douze paires de base de l'ADN du fichier 1FZX.pdb.....	146
Figure IV-22 : Visualisation des barycentres des constituants de : (a) nucléotide de dinucléosome du fichier 1ZBB.pdb et (b) douze paires de base de l'ADN du fichier 1FZX.pdb.....	146
Figure IV-23 : Estimation des CSB et des CDB de la molécule d'ADN calculées pour la géométrie du dinucléosome (fichier 1ZBB.pdb) après irradiation par des protons monoénergétiques de 100 keV à 30 MeV.....	149
Figure IV-24 : Estimation des CSB et des CDB de la molécule d'ADN calculée dans la géométrie de douze paires de base de l'ADN du fichier 1FZX.pdb obtenue après irradiation par des protons monoénergétiques de 100 keV à 30 MeV.....	149
Figure IV-25 : Estimation des CSB et des CDB de l'ADN calculées dans la géométrie du dinucléosome après une irradiation par des électrons monoénergétiques de 10 eV à 1 MeV.....	150
Figure IV-26 : Estimation des CSB et des CDB de l'ADN calculées dans la géométrie de douze paires de bases après une irradiation par des électrons monoénergétiques de 10 eV à 1 MeV.	150

Liste des tableaux :

<i>Table I-1 : Composition (pourcentage massique) pour différents tissus, matériaux équivalents tissu (utilisés pour la paroi des détecteurs et les fantômes) et gaz équivalents tissus (ICRU-44 1989). A-150 plastique équivalent tissu (Shonka et al 1958), gaz équivalent tissu (méthane) (Rossi and Failla 1956), gaz équivalent tissu (propane) (Srdoč 1970).</i>	32
<i>Table I-2 : Valeurs moyennes du TEL et de l'EBR correspondant (Tubiana et al 1986).</i>	41
<i>Table II-1 : Codes de simulation du transport de particules basés sur la technique d'histoire condensée (Nikjoo et al 2006).</i>	53
<i>Table II-2 : Caractéristiques des principaux codes Monte-Carlo de structure de trace pour la modélisation de la phase physique au niveau moléculaire (Nikjoo et al 2006). i : code mettant en œuvre le modèle théorique de l'eau liquide par Dingfelder (Dingfelder et al 1998). ii : code générant la distribution des radicaux à 10⁻¹² s.</i>	54
<i>Table II-3 : Liste des processus, classes de processus et classes de modèles disponibles pour les photons dans la catégorie « électromagnétique » de Geant4 9.6, pour les deux sous-catégories « Standard » et « Low Energy ». Leur domaine de validité en énergie est indiqué.</i>	61
<i>Table II-4 : Liste des processus, classes de processus et classes de modèles disponibles pour les électrons et protons dans la catégorie « électromagnétique » de Geant4 9.6, pour la sous-catégorie « Standard ». Leur domaine de validité en énergie est indiqué.</i>	61
<i>Table II-5 : Données utilisées dans Geant4-DNA pour les sections efficaces dans l'eau (l : phase liquide, v : phase gazeuse).</i>	70
<i>Table II-6 : Liste des processus, classes de processus et classes de modèles Geant4-DNA disponibles dans Geant4 9.6 pour les électrons.</i>	71
<i>Table II-7 : Liste des processus, classes de processus et classes de modèles Geant4-DNA disponibles dans Geant4 9.6 pour les protons et les atomes d'hydrogène.</i>	73
<i>Table II-8 : Liste des processus, classes de processus et classes de modèles Geant4-DNA disponibles dans Geant4 9.6 pour les alphas et leurs états de charge.</i>	76
<i>Table II-9 : Liste des processus, classes de processus et classes de modèles Geant4-DNA disponibles dans Geant4 9.6 pour les particules lourdes.</i>	78
<i>Table II-10 : Ensemble des données communes (grandeur, nom de variable et type) présentes dans les formats d'espaces des phases ROOT et IAEA. Les données sont classées dans l'ordre d'enregistrement du format IAEA.</i>	82
<i>Table III-1 : Classes créées dans GATE pour l'appel des processus physiques de Geant4-DNA.</i>	98
<i>Table III-2 : Liste des constructeurs de liste de physique Geant4 et leur dénomination en ligne de commande dans GATE.</i>	103
<i>Table III-3 : Énergie des électrons, parcours CSDA dans l'eau et épaisseurs des couches concentriques utilisées pour le calcul des points kernels de dose.</i>	113
<i>Table III-4 : Gain en temps d'une simulation GATE incluant les modèles physiques Geant4-DNA exécutée sur une machine locale et sur l'infrastructure distribuée pour 25 et 100 CPUs.</i>	123
<i>Table IV-1 : Caractéristiques dosimétriques du faisceau d'électrons de 6 MeV de l'accélérateur linéaire Clinac 2100C mesurées à DSP 108 cm et pour une taille de champ de 10x10 cm².</i>	131
<i>Table IV-2 : Évaluation du gamma index à 2 % / 2 mm pour les rendements en profondeur du faisceau de 6 MeV dans l'eau. Comparaisons des résultats de GATE v6.1 avec les mesures expérimentales. Les valeurs indiquées correspondent à la valeur maximale du gamma index obtenu dans les trois principales régions du rendement en profondeur.</i>	133
<i>Table IV-3 : Liste des processus et paramètres à fixer dans GATE v6.1 pour respecter les recommandations de la Physics List Hadronic.</i>	136
<i>Table IV-4 : Dimension des cylindres, rayon du volume sphérique et nombre de cylindres dans le volume sphérique de 1 µm de diamètre.</i>	140
<i>Table IV-5 : Nombre de particules primaires simulées pour le calcul de la fréquence de dépôts d'énergie. ...</i>	140

<i>Table IV-6 : Extrait du fichier PDB 1ZBB.pdb décrivant un tétranucléosome</i>	
<i>(http://www.rcsb.org/pdb/files/1ZBB.pdb).....</i>	<i>143</i>
<i>Table IV-7 : Dénominations les plus utilisées dans les fichiers PDB.....</i>	<i>143</i>
<i>Table IV-8 : Estimations des CSB et des CDB calculées pour la géométrie du dinucléosome.....</i>	<i>151</i>
<i>Table IV-9 : Estimations des CSB et des CDB calculées pour la géométrie de douze paires de base.....</i>	<i>151</i>

Liste des publications :

Publications parues ou paraître :

V. Breton, C. Champion, E. El Bitar, M. Karamitros, S. B. Lee, L. Maigne, Y. Perrot, Q. T. Pham, J. I. Shin, H. N. Tran and S. Incerti

Extending Geant4 at the Physics-Medicine-Biology Frontier.

acceptée pour publication dans Trends in Computational Science and Engineering (2013)

S. Incerti, M. Psaltaki, P. Gillet, Ph. Barberet, M. Bardiès, M. A. Bernal, M.-C. Bordage, V. Breton, M. Davidkova, E. Delage, Z. El Bitar, Z. Francis, S. Guatelli, A. Ivanchenko, V. Ivanchenko, M. Karamitros, S. B. Lee, L. Maigne, S. Meylan, K. Murakami, P. Nieminen, H. Payno, Y. Perrot, I. Petrovic, Q. T. Pham, A. Ristic-Fira, G. Santin, T. Sasaki, H. Seznec, J. I. Shin, V. Stepan, H. N. Tran, C. Villagrasa

Simulating radial dose of ion tracks in liquid water simulated with Geant4-DNA: a comparative study.

NIMB. 333 (2014), 92-98

Publications en cours de rédaction :

Q. T. Pham, Y. Perrot, E. Delage, J. I. Shin, S. B. Lee, P. Micheau, S. Incerti and L. Maigne
Coupling of Geant4-DNA physics models into the GATE Monte Carlo platform: evaluation of radiation-induced damages for clinical and preclinical radiation therapy beams, *à soumettre dans Nuclear Instrumentation Methods B*

E. Delage, Q. T. Pham, M. Karamitros, V. Stepan, S. Incerti, L. Maigne and Y. Perrot
PDB4DNA : implementation of DNA geometry from Protein Data Bank (PDB) description into Geant4-DNA Monte-Carlo simulations, *à soumettre dans Computer Physics Communication*

Conférences :

Q. T. Pham, Y. Perrot, S. Incerti, L. Maigne
Geant4-DNA processes into GATE first validations and perspectives.
Meeting de collaboration internationale GATE, Novembre 2011, Lyon

Q. T. Pham, Y. Perrot, S. Incerti, L. Maigne
Validation process : GATE/Geant4 & Geant4-DNA simulations.
Meeting de collaboration internationale Geant4-DNA, 06-07 Mars 2012, Bordeaux

Q. T. Pham, Y. Perrot, J. I. Shin, S. B. Lee, S. Incerti, L. Maigne
Poster : GATE 6.1/GEANT4-DNA Simulation Of Energy Deposition Into Biological Compound After Proton Irradiation.
Meeting Particle Therapy Co-Operative Group, Scientific Meeting In Seoul, 14-19 May 2012.

Q. T. Pham, Y. Perrot, S. Incerti, L. Maigne
Validation de modèles physiques et radiochimiques intervenant dans l'irradiation de molécules d'ADN en utilisant le logiciel GEANT4-DNA dans un environnement de grille
Les 29^{èmes} journées des L.A.R.D, du 11 au 12 octobre 2012, Clermont-Ferrand

Q. T. Pham, Y. Perrot, S. Incerti, L. Maigne

Validation de modèles physiques et radiochimiques intervenant dans l'irradiation de molécules d'ADN en utilisant le logiciel GEANT4-DNA dans un environnement de grille

Les 30^{èmes} journées des L.A.R.D, du 3 au 4 juin 2013, Nice

Q. T. Pham, Y. Perrot, E. Delage, S. Incerti, L. Maigne

Developments and validation for the GATE multi-scale platform integrating GEANT4-DNA features.

Geant4 2013 International User Conference, October 7-9th, 2013

Q. T. Pham, Y. Perrot, E. Delage, S. Incerti, L. Maigne

Developments and validation for the GATE multi-scale platform integrating GEANT4-DNA features.

Meeting de collaboration internationale GATE, 19 November 2013

Résumé :

Les méthodes de simulation Monte-Carlo s'étendent avec succès à différents domaines de la physique médicale mais aussi à différentes échelles, par exemple de la planification des traitements de radiothérapie jusqu'à une prévision des effets des rayonnements au niveau des cellules cancéreuses. La plateforme de simulation Monte-Carlo GATE, basée sur l'outil Geant4, propose des fonctionnalités dédiées aux simulations en physique médicale (médecine nucléaire et radiothérapie). Pour les applications en radiobiologie, les modèles physiques Geant4-DNA implémentés jusqu'à très basse énergie (eV) permettent d'estimer des quantités micro-dosimétriques d'intérêt. Dans le but d'implémenter une plateforme de simulation Monte-Carlo multi-échelles, nous nous sommes d'abord intéressés à la validation des modèles physiques de Geant4-DNA, puis à leur intégration dans la plateforme de simulation GATE et enfin à une validation de cette implémentation dans un contexte de radiothérapie et protonthérapie.

De manière à valider les modèles physiques de Geant4-DNA, des points kernels de dose en électrons mono-énergétiques (de 10 keV à 100 keV) ont été simulés en utilisant les modèles physiques de Geant4 et de Geant4-DNA et ils ont comparés au code Monte-Carlo EGSnrc. Les parcours et pouvoirs d'arrêts des électrons (de 7,4 eV à 1 MeV) et des protons (de 1 keV à 100 MeV) calculés avec Geant4-DNA (processus et modèles préalablement intégrés dans GATE) ont ensuite été validés.

Nous avons alors proposé de simuler avec la plateforme GATE l'impact de faisceaux cliniques et pré-cliniques sur l'ADN cellulaire. Nous avons ainsi modélisé un faisceau de protonthérapie de 193,1 MeV, un accélérateur linéaire en mode électrons de 6 MeV et un irradiateur RX de 250 kV. Ces simulations ont d'abord été validées en milieu aqueux par une comparaison de la dose macroscopique avec des mesures expérimentales. Les faisceaux ont ensuite été utilisés pour calculer, pour chacun d'entre eux, les fréquences de dépôts d'énergie à l'ADN. La molécule d'ADN a été simulée tout d'abord grâce à des cylindres équivalents en dimension à 10 paires de base (2 nm x 2 nm), équivalents à la taille d'un nucléosome (10 nm x 5 nm) et équivalents à la taille d'une fibre de chromatine (25 nm x 25 nm). Tous ces cylindres ont été placés aléatoirement dans un volume d'eau liquide (de rayon 500 nm).

Nous avons ensuite reconstruit la molécule d'ADN dans Geant4 à partir de la lecture de fichiers PDB (Protein Data Bank) représentant douze paires de base de la molécule d'ADN et un dinucléosome (347 paires de base). Enfin, nous avons développé un outil permettant de corréler les positions de dépôts d'énergie directs dans l'eau liquide avec les coordonnées des paires de base de l'ADN, afin de calculer les nombres de cassures simple et double brin de l'ADN.

Tous les calculs réalisés au cours de ce travail, ont été déployés sur l'Infrastructure de Grille Européenne ; des tests de performance sont proposés pour mesurer l'intérêt de ce type d'architecture pour les calculs Monte-Carlo.

Mots clés : Simulations Monte-Carlo, Geant4/Geant4-DNA/GATE, radiobiologie, faisceaux cliniques et préclinique

Abstract :

The Monte Carlo simulation methods are successfully being used in various areas of medical physics but also at different scales, for example, from the radiation therapy treatment planning systems to the prediction of the effects of radiation in cancer cells. The Monte Carlo simulation platform GATE based on the Geant4 toolkit offers features dedicated to simulations in medical physics (nuclear medicine and radiotherapy). For radiobiology applications, the Geant4-DNA physical models are implemented to track particles till very low energy (eV) and are adapted for estimation of micro-dosimetric quantities. In order to implement a multi-scale Monte Carlo platform, we first validated the physical models of Geant4-DNA, and integrated them into GATE. Finally, we validated this implementation in the context of radiation therapy and proton therapy.

In order to validate the Geant4-DNA physical models, dose point kernels for monoenergetic electrons (10 keV to 100 keV) were simulated using the physical models of Geant4-DNA and were compared to those simulated with Geant4 Standard physical models and another Monte Carlo code EGSnrc. The range and the stopping powers of electrons (7.4 eV to 1 MeV) and protons (1 keV to 100 MeV) calculated with GATE/Geant4-DNA were then compared with literature.

We proposed to simulate with the GATE platform the impact of clinical and preclinical beams on cellular DNA. We modeled a clinical proton beam of 193.1 MeV, 6 MeV clinical electron beam and a X-ray irradiator beam. The beams models were validated by comparing absorbed dose computed and measured in liquid water. Then, the beams were used to calculate the frequency of energy deposits in DNA represented by different geometries. First, the DNA molecule was represented by small cylinders : 2 nm x 2 nm (~10 bp), 5 nm x 10 nm (~nucleosome) and 25 nm x 25 nm (~chromatin fiber). All these cylinders were placed randomly in a sphere of liquid water (500 nm radius).

Then we reconstructed the DNA molecule in Geant4 by reading PDB (Protein Data Bank) files representing twelve base pairs of the DNA molecule and a dinucleosome (347 base pairs). Finally, we developed a tool to correlate the positions of direct energy deposit in liquid water with the coordinates of the base pairs of DNA to calculate the number of single and double strand breaks in DNA.

All calculations in this work were performed on the European Grid Infrastructure; performance tests are available to estimate the utility of this type of architecture for Monte Carlo calculations.

Key words : Monte Carlo simulations, Geant4/Geant4-DNA/GATE, radiobiology, clinical and preclinical beams